

دابلو. أي هاريس
Telegram:@mbooks90

من العدم إلى الولادة

كيف يُبنى
دماغ الإنسان



ترجمة: منير سليمان



من العدم إلى الولادة كيف يبني دماغ الإنسان

دابلو. آي. هاريس

ترجمة: منير سليمان

Zero to Birth

How The Human Brain is Built

By W. A. Harris

Translated by Muneer Suleiman

الطبعة الأولى: فبراير - شباط، 2024 (1000 نسخة)

تمت ترجمة ونشر هذا الكتاب من العدم إلى الولادة، بالاتفاق مع دار النشر التابعة
لجامعة برنستون، نيوجيرسي / الولايات المتحدة الأمريكية.

This translation of *Zero to Birth*, was published under agreement with
Princeton University Press, NJ/USA.

Copyright©2022 Princeton University Press

Arabic translation copyrights©Dar Al-Rafidain2022

(C) جميع حقوق الطبع محفوظة / All Rights Reserved

حقوق النشر تعزز الإبداع، تشجع الطروحات المتنوعة والمختلفة، تطلق حرية
التعبير، وتخلق ثقافة نابضة بالحياة. شكراً جزيلاً لك لشرائك نسخة أصلية من هذا
الكتاب واحترامك حقوق النشر من خلال امتناعك عن إعادة إنتاجه أو نسخه أو
تصويره أو توزيعه أو أي من أجزائه بأي شكل من الأشكال دون إذن. أنت ندعم
الكتاب والمترجمين وتسمح للراغبين أن تستمر برفد جميع القراء بالكتب.



بغداد - العراق / شارع المتنبي عمارة الكاظمي

تلفون: +9647714440520 / +9647811005860



تنبيه: إن جميع الآراء الواردة في هذا الكتاب تعبر عن رأي كاتبها، ولا تعبر بالضرورة عن رأي الناشر.

ISBN: 978 - 9922 - 691 - 48 - 0

مقدمة المترجم

«لو كان الدماغ بسيطًا إلى درجة يمكن عندها فهمه، فلما كان معقدًا إلى الدرجة التي يمكنه معها فهم نفسه»

الدماغ هو - حقيقةً - أعقد بنية يعرفها الإنسان، أعقد حتى من الكواكب والنجوم أو حتى المجرات.

هذا الكتاب، هو سرد لكل المحطات التي مرّ بها العلم لاكتشاف هذه البنية المعقدة بدءًا من المستوى الجزيئي ومرورًا بالمستوى الخلوي والجيني ووصولًا إلى الولادة. ما مدى موروث أحاديّات الخلايا فينا؟ وما مدى شبه دماغ الإنسان بدماغ الكائنات الأخرى واختلافه عنها؟ وما الآلية التي تدمغ من خلالها البيئة آثارها فينا؟ هذا غيض من فيض الأسئلة التي يطرحها الكتاب ويجيب عنها بأسلوب يجذب القارئ غير المتخصص دون أن يجافي أهل الاختصاص وبالا اعتماد أيضًا على الرسوم التوضيحية.

الكتاب عارٍ تمامًا عن تأثيرات الثقافة الشعبية والمقاربات الموضوية، فضلًا عن المغالطات والمبالغات التي امتزجت في كثير من كتب المكتبة العربية مع العلم الرصين حتى طغت عليه وحاصرت القارئ العربي بمهمة لا يفترض أن تكون مهمته، ألا وهي فصل الغث عن السمين.

بالتأكيد لا يُستغرب أن يكون هذا الكتاب على هذا القدر من الموثوقية والدقة، وهو من إصدارات دار نشر جامعة برينستون، المرتبطة بجامعة برينستون العريقة بارتباط وثيق.

مقدمة

ثلاعب أم أصابع وليدها الصغيرة وتقول بينما تنظر في عينيها البراقتين: «أه يا طفلي الصغيرة، أنت ببساطة رائعة جدًا!» قد ولدت من جسمها إلا أنها مميزة تمام التميز. لديها ليس فقط أصابعها الخاصة بها وعيناها البراقتان، بل لديها أيضًا دماغها الخاص.. محمي بشكل جيد داخل جمجمتها، حيث لا تستطيع الأم أن ترى وتعجب.

يشكل دماغ الطفل معجزة حقيقية.. حاسوب خارق حي دائم العمل، ذو مليارات من الخلايا الطرية النشطة كهربائيًا، التي تدعى «النيورونات/العصبونات»، المزودة بآلاف المليارات من التغصنات القابلة للتكيف والتغير. دماغها متأهب منذ الولادة لجمع وتخزين المعلومات ذات الصلة عن العالم، ولأخذ هذه المعلومات في الحسبان لدى اتخاذ مختلف أنواع القرارات، حتى عندما يكون الوليد ما يزال محتاجًا للرعاية الوالدية. لدى دماغها القدرة على تشكيل الغريزة والخبرة، والتحلي بالفضول وتحري المجهول، والاختبار والابتكار، وعلى تحسس القماشات الجديدة والمشاعر الجديدة، وغير ذلك. إضافةً لذلك، لدى دماغها القدرة غير المحدودة على التكامل التام مع إحساسها المتبرعم بذاتها. قصيدة إميلي ديكنسون عن الدماغ التي كتبتها في عام 1862 تقول الكلمة الفصل عن الدماغ بأسلوب أكثر بساطة بكثير:

الدماغ.. أوسع من السماء

فإذا وضعتها جنبًا إلى جنب

فسيسع الأول الثانية

بسهولة ويسعك أنت أيضًا.

الدماغ وكيفية عمله، لطالما كانا موضع افتتان واستكشاف لسنين. ورغم أننا اكتشفنا عنه الكثير، فإن هذا العضو ما يزال يكتنف الكثير من الأسرار.

واحد من أعظم أسرار الدماغ يتصل بكيفية تشكله أساسًا.. أي بالكيفية التي عمل من خلالها وتطور في الرحم، من لحظة الإلقاح حتى الولادة. عندما دخلت

المجال أول الأمر بوصفي باحثًا شابًا، لم يكن معروفًا عن الموضوع سوى أقل القليل. والسبب في ذلك، يكمن جزئيًا في أنه من الواضح أن مراقبة هذه العملية الديناميكية ليست شيئًا في غاية السهولة. ولكن من ذلك الحين إلى الآن ازدهر هذا المجال من البحث (علم أحياء الأعصاب التطوري). انخرط العلماء من أصقاع العالم في البحث عن أدلة عن أصل الدماغ باستخدام أكثر الوسائل تطورًا حتى وصلوا إلى أقاصي علم الأحياء النمائي والتطوري وعلم الوراثة وعلم الأعصاب.

نتيجة لذلك، شهدت العقود الأخيرة المنصرمة عديدًا من الاكتشافات الجديدة والمثيرة المتصلة بنمو وتطور الدماغ. سنكتشف في هذا الكتاب هذه الاكتشافات التي جلبت لنا فهمًا أوضح لكيفية بناء عقل الطفل. أثناء وصف التجارب الأكثر ثورية وإثارة التي جعلتنا نفهم الآليات المتعلقة بتشكيل الدماغ، فإنني أصف أيضًا الأسئلة التي شكلت الدوافع وراء هذه التجارب. إضافة لذلك، إنني أشرح كيف تم إجراء التجارب. ما كانت النتائج والتفسيرات - ومتى كانت النتائج مفاجئة والتفسيرات خاطئة؟! كيف غيرت هذه التجارب والنتائج المتأتية منها نظرتنا إلى الدماغ وتشكله؟ هذا الكتاب هو عبارة عن سرد زمني عن العلم الذي أوصلنا إلى فهمنا الحالي عن مسألة كيف بني دماغ الإنسان.

لا أكون قد كشفت لكم عن تطورات القصة عندما أقول لكم إنها تبدأ بببضة ملقحة واحدة، تولد هذه البويضة جنينًا، تصبح بعض خلاياه ملزمة أو مخصصة لصنع الدماغ، بعدئذ تتبع القصة هذه الخلايا وهي تشكل النيورونات/العصبونات التي تتصل فيما بينها في الدماغ النامي وتتوَّج كما لعلك كنت تتوقع بدماغ كامل التشكل. معظم الأحداث تجري في المستوى الخلوي، إذ أنه في هذا المستوى يسهل على المرء أن يقدر الخطوات والمبادئ الرئيسة المنخرطة في عملية بناء الدماغ. قراءة القصة التي أرويها قد تبدو كقراءة سيرة حياة العصبونات وهي تبلغ سن الرشد. على طول الخط القصصي تبرز أسئلة مفتاحية:

ما الأحداث التي قادت عددًا محددًا من الخلايا الجنينية على المسار المؤدي لأن تصبح الخلايا في أدمغتنا؟ كم نوع من الخلايا موجود في دماغنا؟ ما الأثر

الذي يملكه نسب العصبون وبيئته على مصيره الخاص بوصفه نوعًا من أنواع العصبونات وبوصفه عصبونًا فردًا بذاته؟ كيف تنقي العصبونات الامتدادات الشبيهة بالخیوط المعروفة بـ «محاویر الخلايا العصبية» و«التفصنات» التي تعمل كل الأنواع الصحيحة من الصلات الفعالة كهربائيًا، لدرجة تتشابه مكونات الدماغ فيما بينها بالطريقة الصحيحة؟ لم يموت عديد من العصبونات بصورة طبيعية في أولى سني حياتنا؟ ما الذي يجب على العصبون أن يمر عبره كي يصبح جزءًا دائمًا من دماغك؟ كيف سيتغير هذه العصبون عبر السنين؟ على الرغم من أنها تتفتق وتتكشف على المستويات الخلوية والجزيئية المتناهية في الصغر حد الاختفاء، فإن سيرة حياة العصبونات مليئة بالدراما، وهذا الكتاب سيفتح نافذة على ذلك المسرح.

ما يتداخل مع قصة تشكل الدماغ هو القصة الموازية التي ترجع إلى حقبة أكثر إيفالًا في القدم.. قصة تطور دماغ الإنسان على نحو أكثر إجمالًا، أو بكلمات أخرى، قصة كيف حصل البشر على أدمغة بشرية. تبدأ هذه القصة أيضًا بالخلايا الإفرادية، ولو أن هذه الخلايا قد وجدت منذ مليارات السنين في الحوض البدائي الخاص بالحياة الأولى على الأرض، تنتهي القصة التطورية في المكان ذاته الذي تنتهي فيه القصة التشكلية: في دماغ بشري تام التشكل. وعليه فإن هاتين القصتين ليستا مستقلتين.

أظهرت أبحاث في مجال التطور والتشكل، على سبيل المثال، أن عديدًا من المورثات والمسارات الجزيئية التي تحدث خطوات في التشكل الجنيني الخاص بأدمغتنا هي المورثات والمسارات الجزيئية ذاتها التي تقود الخطوات في تطور النوع البشري. ولذا، وإن كان هذا الكتاب منصبًا بدرجة كبيرة على القصة التشكلية للدماغ، إلا أنني حكث فيه منظورًا تطوريًا كي أقدم سياقًا أوسع وتبصرات أعمق. يعطينا النظر إلى الدماغ البشري من خلال عدسات منشئه التشكلي والتطوري نظرة أغنى لخصائصنا البشرية المتأصلة.

جينوماتنا البشرية الموروثة عن طريق التطور («طبيعتنا» البشرية) تحمل مخططات البناء الأساسية الخاصة بالدماغ البشري، ويمكن لتفاعلنا مع البيئة

المحيطة («النشأة») أن يؤثر في مسيرة البناء ويوجهها، بالمقابل، فإن تأثير البيئة غالباً ما يتأثر بالاختلافات الجينية بين الأفراد. الطبع يؤثر في التنشئة، والتنشئة تؤثر في الطبع. أولئك الذين يفرطون في التفكير في مسألة الطبع مقابل البيئة غالباً ما يفوتهم وجود لاعب رئيس: الصدفة. تؤثر أحداث عشوائية في جوانب عديدة من تشكل الدماغ. الأمثلة المعطاة في هذا الكتاب توضح أن المورثات والبيئة والسيد الحظ جميعهم يلعبون أدواراً في عمل دماغ الشخص.

في خضم تعلم علماء بيولوجيا الأعصاب مزيداً عن عديد من المورثات والمسارات الجزيئية المنخرطة في تكوين الدماغ، اكتشفنا صلات جديدة بين هذه الجينات وعدداً متزايداً من المتلازمات الطبنفسية والنفسية والعصبية، والتي ينشأ بعضها في ما وراء الطفولة. لأن آلاف الجينات وآلاف الخطوات مشتملة في صنع الدماغ، فإن من الممكن لعديد من الأشياء أن تحدث على نحو خاطئ. بغية تطوير استراتيجيات لمعالجة هذه المتلازمات المتعددة، فإنه من القيم جداً معرفة أي الجينات والمسارات الجزيئية مشتملة في بناء الدماغ وقد تكون مشتملة أيضاً في العلاج المحتمل للمتلازمات ذات الصلة.

تحدّ طبي مفتاحي آخر يتضمن اكتشاف طرق ترميم الدماغ بعد الإصابة أو المرض. في الجنين البشري تصنع المليارات من العصبونات، إلا أن الدماغ الراشد يخسر قدرة الدماغ اليافة على صنع عصبونات جديدة لتعويض أية عصبونات قد فقدت نتيجة الإصابة أو المرض، على نحو مشابه فإن عصبونات الدماغ يشبك بعضها ببعض على نحو صحيح. ولكن في الراشدين تكون المحاور العصبية المقطوعة غير قادرة على معاودة النمو والتشبيك على نحو صحيح. لأن الدماغ الناضج يخسر القدرة على توليد خلايا وصلات عصبية جديدة عندما يتقدم في السن، فإن «إصلاح» الأدمغة البشرية هو واحد من أعظم المساعي في العلم الطبي. إنه تحدّ في غاية الصعوبة ليس فقط بسبب أن بناء الدماغ هو عملية في غاية التعقيد والحساسية (كما سنرى)، ولكن أيضاً بسبب أن كثيراً من العمليات المفتاحية تحدث في الرحم. يحرس الرحم أسرارهِ جيّداً وخاصة في وجه العلم التجريبي، ولذا يتعين علينا أن نبذل غاية الجهد عندما نسعى لإحراز تقدم.

ومع ذلك فإن تقدمًا استثنائيًا قد أنجز وما زال ينجز. فمثلاً: تتيح الآن الدروس المستفادة من دراسة التشكل العصبي للباحثين إمكانية توجيه الخلايا الجذعية المزدرة كي تصبح أنواعًا محددة من العصبونات في الدماغ، أو لتصبح دميغًا بشريًا مبسطًا، أي أدمغة بشرية مايكروسكوبية، يمكن استخدامها لدراسة أمراض الدماغ وللبحث عن علاجات واستراتيجيات لإصلاح الدماغ من شأنها أن تخفف من المعاناة.

قد يتساءل أحدهم: هل معرفة المزيد عن الكيفية التي بني من خلالها الدماغ من شأنها أن تساعدنا على فهم أفضل لكيفية عمله؟ ففي نهاية المطاف يمكن أن نتعلم كيف نبني شيئًا دون أن نعلم ماذا يفعل هذا الشيء. إلا أننا في هذه الحالة مسلحون أساسًا بكمية مهولة ومتنامية بسرعة من العلم بكيفية عمل الدماغ، ولذا لدينا إدراك جيد لما يفعله الدماغ. في هذا السياق ينبغي لتعلم كيف يبني الدماغ من الصفر أن يساعدنا في رؤية كيف يفعل ما يفعل، وتحديدًا كيف تتدفق المعلومات بفاعلية في أرجاء الدماغ.

يركز الفصل الختامي في هذا الكتاب على كيفية تطور الدماغ الآدمي من أقرب أنسبائنا من الرئيسات العليا وأسلافنا الآدميين. ما الشيء - إن كان ثمة شيء أصلًا - المختلف جوهريًا بين الأدمغة البشرية وبيت أدمغة أسلافنا المندثرين وأنسبائنا الباقين؟ وكيف نجمت هذه الاختلافات؟ ما الآليات المحددة اللازمة لبناء دماغ إنسان معاصر نموذجي، مقارنةً بدماغ نوعٍ آخر؟ أيا كان الدماغ الذي ولدنا به فإنه يتغير بفعل الخبرات والتجارب (وخاصةً أثناء الطفولة)، وتخزين المعلومات الشخصية والمهارات والذكريات يغير الدماغ. تبين أن آليات التشكل التي تصنع الأدمغة البشرية تضمن أن لا دماغين بشريين متطابقين. ما يجعلنا جميعًا بشرا يجعلنا جميعًا مختلفين.

ولذا فهي قصة غنية ذات شجون أسردها عليكم في ما يتلو من صفحات. من وجهة نظر عالم أعصابٍ تجريبيٍّ في حقلٍ شاهده شخصيًا ولعبت دورًا فيه، أصف كيف كشف العلم بنى الدماغ وهو ينشأ وآلياته من أولى المراحل الجنينية إلى الولادة وبعدها بقليل. تتكشف القصة زمنيًا، خطوة بخطوة، متبعةً مسار النمو الفعلي

للدماغ البشري وتطوره. تم، على طول هذا السردية، إدخال نتائج دراسات عن مختلف نماذج المتعضيات (الديدان الخيطية/السلكية، الذباب، الضفادع، الأسماك، الفئران، وفي بعض الأحيان القردة العليا) الأمر الذي يقدم منظورا عن العملية التطورية التي توازي النمائية. يتوج الكتاب بنقاش عما يجعل الأدمغة البشرية متميزة وكيف أن الأبحاث عن التطورات العصبية الأولى تساعدنا كي نفهم على نحو أفضل المناشئ الجينية والجنينية لعديد من الميول العصبية والإدراكية التي لا تكشف عن نفسها سوى في مراحل لاحقة من الحياة. قصة كيف يتطور دماغ الإنسان من لحظة تشكل بداءته في الدماغ وحتى الولادة، هي قصة لا مثيل لها، ونحن ما نزال نكشف فصولها ونتلمس طريقنا فيها.

من العدم إلى الولادة

نشوء الخلايا العصبية

من خلال تحول بعض الخلايا الجنينية إلى خلايا جذعية عصبية، وهي ما يؤسس للجهاز العصبي، ومن خلال هذا التحول نستطيع رؤية الملامح الأولى لتطور الدماغ.

خلايا جذعية شاملة الوسع

كانت نهاية القرن التاسع عشر فترة تقدم هائل في علم الجنين. الأسئلة عن كيفية نشوء المتعضية بكل مكوناتها من بويضة مفردة، والتي كانت موضع جدال لقرون، أصبح من الممكن الإجابة عنها من خلال التجارب وليس النقاشات. واحد من أكثر هذه الأسئلة جوهرية كان: عندما تنقسم بويضة ملقحة لتعمل خليتين، فهل تتمتع كلتا الخليتين بالقدرة على عمل كائن كامل متكامل أم أن هذه القدرة تنقسم بطريقة ما بين الخليتين؟ كان هذا سؤالاً ببساطة لا يمكن أبداً الإجابة عنه من خلال النقاش. من الواضح أن تجربة كانت تلزم لحل هذه القضية.

في عام 1888 نهض فيلهلم روكس، الذي كان يعمل في معهد علم الجنين في وروكلاو، للتحدي المتمثل بالإجابة عن هذا السؤال من خلال استخدام أجنة ضفادع في مرحلة الخليتين. أدخل إبرة محقاة في واحدة من الخليتين وترك بعدئذ الجنين ليتطور من الخلية الحية المتبقية. انتهى المطاف بمعظم الأجنة المختبرة لتبدو كأنصاف حيوانات، أي نصف جنين أيمن أو أيسر على سبيل المثال بدلاً من جنين كامل. بالاعتماد على هذه النتائج حاجج روكس أن إمكانية عمل حيوان تام تنقسم بالفعل منصفة لدى الانقسام الخلوي الأول. لأن تجربة روكس كانت أول تجربة علمية تُجرى على أي نوع من الأجنة على الإطلاق، فإنه يعتبر الأب الأوحده لعلم الجنين التجريبي برمته، وهو العلم الذي أصبح منذ ذلك الحين فصاعداً حجر أساس لعلم الأحياء النمائي.

لا غبار على النتائج التي قدمها روكس، إلا أن تفسيراته لها كانت مدعاة للقلق الفوري، فقد بدا أن من الممكن أيضاً أن تكون الخلية الميتة قد أثرت في تطور الخلية

الحية المتبقية بجانبها. لذا، وبعد بضع سنوات، قام عالم جنين آخر (هانز دريش) الذي كان يعمل في محطة علوم أحياء بحرية في نابولي بتجربة شبيهة جدًا، لكن باستخدام أجنة قنفذ البحر بدلًا من الضفدع. الشيء الرائع في ما يتعلق بأجنة قنفذ البحر هو أن هزة لطيفة هي كل ما يلزم في مرحلة الخليتين لفصلهما إلى خلايا مفردة. ولذا، من حيث المبدأ، لا يجب أن يكون ثمة أي أثر من أية خلايا مجاورة ميتة. كانت النتائج التي أفضت إليها تجربة دريش على النقيض من النتائج التي قدمتها تجربة روكس. بدلًا من إنتاج أنصاف حيوانات، أعطت كلتا الخليتين قنفذ بحر تام.

من المؤكد أن نتائج دريش عززت الشكوك. أن وجود الخلية الميتة في تجارب روكس قد يكون ذا تأثير على نتائجه. لكن من الممكن أيضًا أن التباين مرده إلى اختلاف جوهرى في الطريقة التي تتطور من خلالها كل من قنفاذ البحر والضفادع. ولذا فقد أصبح موضع اهتمام بالغ معرفة ما عساه يحدث إن فُصلت أولى خليتي جنين الضفدع مع إبقائهما حيتين. لكن هذه التجربة كانت (وما زالت) في غاية الصعوبة، لأن الخليتين لا تكونا مفصولتين تمامًا في هذه المرحلة الجنينية لدى البرمائيات. غير أن هانز سبيمان من جامعة فورتسبورغ تدبر هذا في عام 1903 من خلال تشكيل أنشودة صغيرة من شعرة ناعمة من رأس ابنه المولود حديثًا. موضع الأنشطة بين الخليتين وشرع بتضييقها بمنتهى الأناة ودون أن تهتز يده لدقائق متواصلة. عندما ضُيِّقت الأنشطة بالكامل انفصلت الخليتان إحداهما عن الأخرى وهما حيتان. كونت كلتا الخليتين جنينًا كاملاً في عديد من الحالات³. يبدو أن تفسير روكس لانقسام القدرة (على تكوين جنين) هو بالفعل تفسير خاطئ وعلى الأرجح نتيجة خادعة من جراء آثار الخلية المماتة، ولو أن السبب البيولوجي لنتائج روكس لم تستقص فيما بعد أبدًا حق الاستقصاء.

ماذا عن الثدييات؟ في عام 1959 قام أندريه تاراكوفسكي من جامعة وارسو بفصل خلايا أحادية من جنين فأر ثنائي أو رباعي الخلايا ووضع كل واحدة منها في رحم أم مضيفة. غالبًا ما أعطت هذه الخلايا المعزولة فراخ فئران سليمة. تجارب مشابهة تجرى في الزمن الحالي مع كثير من الثدييات الأخرى. لدى الإنسان تنجم

توائم متطابقة من جنين مفرد عندما ينقسم عفويًا إلى اثنين، وعلى الرغم من أنه ليس معروفًا على وجه الدقة متى أو كيف يحدث هذا الانقسام، فإن الخلايا الجنينية لدى الانقسام تكون قادرة على إعطاء إنسان تام.

يقدم الفحص الجيني في المراحل الأولى من الأجنة البشرية المخصصة في الأنابيب (الأجنة المخصصة في المختبر/أطفال الأنابيب) للزوجين اللذين يخشى أن يكونا حاملين لتشوهات جينية جسيمة. في مثل هذا الإجراء تُنتزع خلية من الجنين البشري رباعي أو ثماني الخلايا لغاية الاختبار. إن لم يُعثر على خلل جيني واضح، يمكن عندئذ أن يعاد زرع الخلايا الثلاث أو السبع المتبقية في الرحم، حيث أنه من المستبعد أن تكون إزالة خلية واحدة فقط قد ألحقت الضرر بقدرة الخلايا المتبقية على عمل إنسان تام. وعليه غالبًا ما تكون النتائج سعيدة. بالتالي يطلق على الخلايا الجنينية في هذه المرحلة مصطلح «الخلايا الجذعية شاملة الوسع»، أي: قادرة على عمل كل شيء.

تكوين الدماغ

مكتوب في جيناتنا دهور من تطور الدماغ البشري. المعلومات التي فيها، تستخدم لتشكيل دماغ جديد كليًا في كل مولود جديد. كل واحد فينا يبدأ الحياة بويضة صغيرة، خلية مفردة هي أصغر من حبة الملح. الخلية، كسائر أسلافها وصولًا إلى فجر الحياة الخلوية قبل 4 مليارات من السنين، تكون محاطة بغشاء وتحتوي على نواة. داخل نواة الخلية البويضة تكون الإرشادات لعمل كائن إنساني كامل متكامل. خلية نطاف، حاملة مجموعتها الخاصة من التعليمات المتتامة، تعثر على البويضة وتتحم نفسها فيها. بنسخة عن الجينوم من كل والد تبدأ البويضة بالانقسام (الجينوم هو مجموع الجينات في الكائن المترجم). بدايةً تعمل خليتين، الخليتان تصبحان أربع، فثمان، وهكذا دواليك، سرعان ما يكون ثمة جنين مكون من آلاف الخلايا، كل واحدة من تلك الخلايا تحتوي على نواة، وكل نواة لديها نفاذ على المجموعة الكاملة من الإرشادات.

بعض الإرشادات الخاصة بصنع الدماغ تأتي من المتعضيات أحادية الخلايا من

عصر طلائع الأحياء. هذه الكائنات الأولية استشعرت محيطها واستجابت بموجب ذلك. لم يكن لديها أدمغة بذاتها، لكن كان لديها مؤهبات الأدمغة. عديد من الكائنات الأولية قابلة للاستثارة وقادرة على الحركة؛ هي تبحث عن الطعام والأزواج، وتتأقلم مع الأوضاع الجديدة، وتخزن ذكريات الأحداث، وتتخذ قرارات. أحاديات الخلايا المعاصرة، كالباراميسيوم، هي بقايا أثرية من الحقبة التي سبقت نشوء الحيوانات عديدة الخلايا بما لا يقل عن مليار سنة. عندما يرتطم باراميسيوم بحائط أثناء سباحته، يقوم بإعادة توجيه نفسه وينطلق باتجاه جديد.

إن الضربات المتزامنة للآلاف من الهديبات على كامل جسمه هي ما يدفع بالباراميسيوم إلى الأمام. الحافز الميكانيكي المسبب من الارتطام يفتح قنوات الكالسيوم في غشاء خلية الباراميسيوم. يبدأ تيار كهربائي تحمله شوارد الكالسيوم بالجريان في هذه القنوات، وهذا التيار يغير التوتر (الكهربائي) عبر الغشاء. قنوات كالسيوم أخرى في غشاء الخلية تكون حساسة لهذا التغير في التوتر، فتتفتح في استجابة منها له. يسمح انفتاح هذه القنوات الحساسة للتوتر لمزيد من الكالسيوم بالجريان عبر الغشاء، الأمر الذي يمعن في تغيير توتر الغشاء ويفتح مزيدًا من القنوات. الاستجابة الراجعة الانفجارية هي جوهر التدفع العصبي من النوع المستخدم في الخلايا العصبية في أدمغتنا، مع الاختلاف المتمثل في أن الخلايا العصبية تنزع لاستخدام شوارد الصوديوم وليس شوارد الكالسيوم لتوليد التدفع. ما يفعله هذا التدفع الكهربائي للباراميسيوم هو إتاحة المجال لشوارد الكالسيوم للدخول الفوري في كل الغشاء، الأمر الذي يؤدي إلى الاضطراب المتزامن لضربات هديبات الباراميسيوم، فيرتد.

بعد الارتداد تمضي الخلية في اتجاه جديد. قنوات الباراميسيوم التي تتنشط بالتغيير الميكانيكي وتلك التي تنشط بالتوتر الكهربائي ترتبط تطوريًا بالقنوات الموجودة في الخلايا العصبية لجميع الحيوانات. يظهر أن عديدًا من الخصائص المميزة للدماغ كانت مرمزة أساسًا في الدي إن آي/الحمض النووي لأسلافنا وحيدى الخلايا. مسألة كيف تأثت لها هذه الخصائص الشبيهة بالعصبية كامنة في مكان أعمق من مرحلة باكرة من تطور الحياة في الأرض.

الكائنات الأولية مثل الباراميسيوم لديها عديد من الوظائف المتخصصة الموجودة في أحياء محددة من الخلية، كالنظام الهضمي والتنفسي والهديات المخصصة للحركة والنواة التي تحمل معلومات أساسية تراكمية منذ بداية الحياة ذاتها، وجلد غشائي قابل للتحفيز وقادر على عمل تغييرات سريعة في السلوك. يتعين على الكائنات الأولية القيام بكل هذا، وبأشياء عديدة أخرى، في خلية واحدة فقط. مع قدوم الحيوانات العديدة الخلايا أصبح بإمكان الخلايا أن تخصص بالعمل وتتقاسمه. الدماغ عبارة عن مجموعة من الخلايا العصبية التي تتواصل فيما بينها باستخدام التغصنات. النظم العصبية ذات الخلايا العصبية والتغصنات الحقيقية لم تنشأ، ولم يكن لها أن تنشأ، قبل أن تبدأ الحياة عديدة الخلايا. قناديل البحر هي شعبة من الحيوانات تدعى اللاسعات، كانت قد ظهرت قبل قرابة 600 مليون عام. اللاسعات لديها شبكات من الخلايا العصبية المتصلة فيما بينها، والتي تتشارك بالعديد من الخصائص مع الخلايا العصبية الخاصة بالحيوانات المتناظرة ثنائياً (أي ثنائيات التناظر) من أمثالنا. كانت ثنائيات التناظر قد ظهرت في واحدة من أقدم نقاط التفرع على شجرة حياة الحيوانات عديدة الخلايا. من المحتمل أن تكون اللاسعات وثنائيات التناظر قد طورت خلايا عصبية وتغصنات على نحو مستقل، لكن على القدر نفسه من الاحتمالية أن تكون هذه الخصائص قد تطورت قبلاً في سلف مشترك لكلا المجموعتين.

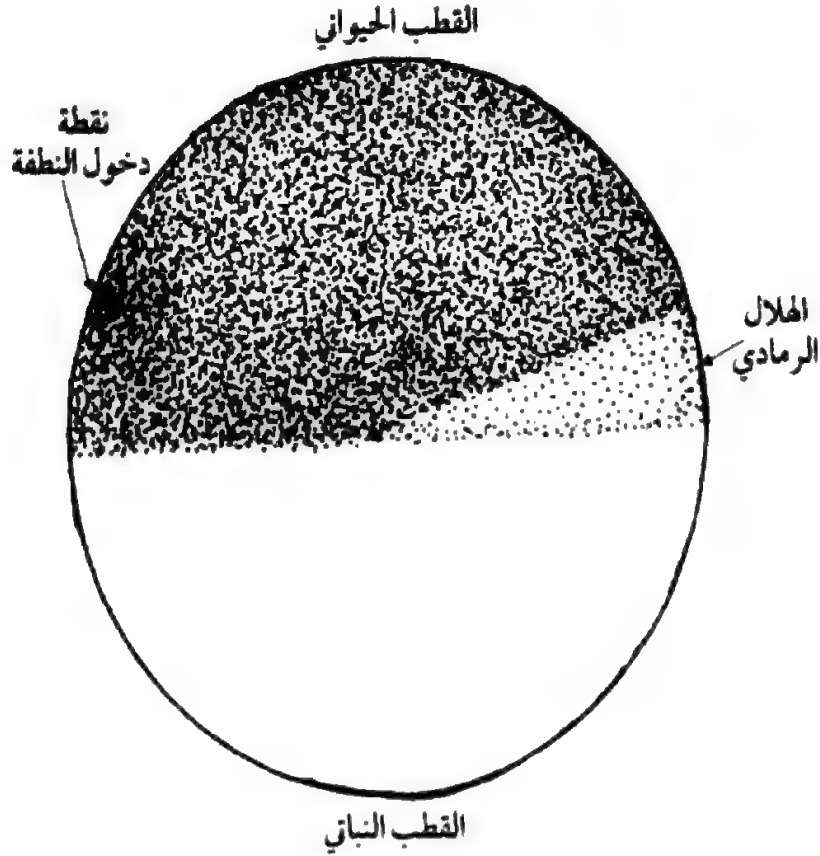
أولى الفقاريات ظهرت قبل أكثر من 450 مليون عام. هذه الفقاريات الأول هي أقرب ما يكون إلى سمك الجلكى الحالي. سمك الجلكى لا تمتلك فحسب خلايا عصبية مثل خلايانا، لكن لديها أيضاً تصميم مشابه للنظام العصبي بما في ذلك دماغ مشتمل على بداءات تشريحية ووظيفية للقشرة الدماغية، وهي المنطقة الدماغية فائقة النمو لدى البشر.

الظهور على الخلايا الجذعية العصبية

متى وأين وكيف كان ظهور الخلايا العصبية في الحيوان؟ قبل قرابة 3.5 مليار سنة كانت بعض المتعضيات من وحيدات الخلايا تندمج في بعض الأحيان لتصبح

أبسط أشكال حياة عديدات الخلايا، والتي يمكنها عندئذ أن تتدبر تقسيم المهام فيما بينها. في شكل حياة عديد الخلايا المعروف بالإنسان، تشرع الخلايا باتخاذ مهام محددة. بعضها سيبني العضل والعظم، وبعضها سيشكل الجلد، وبعضها سيصنع الجهاز الهضمي وهلم جرا. تلك الخلايا التي ستصنع الدماغ وبقية الجهاز العصبي هي الخلايا الجذعية العصبية.

إذا مضيت في رحلة إلى بركة في غابة في بداية الربيع وجمعت بعضاً من بيضات الضفدع الموضوعة حديثاً، فلعل أول ما سيلفت انتباهك بشأن هذه البيوض هو أن نصفها داكن ونصفها فاتح (الصورة 1.1). النصف الغامق يعرف بالجانب «الحيواني» والفاتح بـ«النباتي». الخط المتخيل من القطب الحيواني إلى النباتي يشكل محور الجنين الحيواني - النباتي. عندما تلقح نطفة بيضة ضفدع، فإنها تبتدئ حركةً لحبيبات الصباغ الداكنة باتجاه نقطة دخول النطفة. تؤدي هذه الحركة إلى بهوت اللون على الجانب المقابل من البيضة، حيث يمكن للمرء أن يلاحظ ما يعرف بـ«الهلال الرمادي» الذي يهّل كالهلال. الهلال الرمادي يقع على جانب جنين الضفدع الذي سيصبح الظهر أو الجانب الخلفي للشرغوف المستقبلي. نستطيع الآن أن نرسم خطاً متخيلاً آخر من الجانب الظهري للبطني (من الظهر للبطن). هذه العلامات الغامقة والفاتحة والرمادية تبقى إلى أن يصل جنين الضفدع مرحلة من النمو اسمها الأريمة، وهي بصورة أساسية عبارة عن كرة من بضع مئات من الخلايا ذات جوف في المنتصف فيه سائل. تصل الأجنة البشرية مرحلة الأريمة هذه بعد أسبوع تقريباً من الإخصاب.



الرسم 1.1 بويضة الضفدع بعد الإلقاح بوقت قصير. يرى أثر نقطة دخول النطفة من خلال تجمع الحبيبات الصباغية فيها (بجانب أعلى الرسم). القطب الحيواني في الأعلى والنباتي في الأسفل. يتشكل الهلال الرمادي قبالة نقطة دخول النطفة في نصف الكرة الحيواني بجانب خط الاستواء. يشكل الهلال الرمادي علامة لظهر الضفدع الناشئ أو لجانبه الظهري.

أراد علماء الأجنة في أواخر القرن التاسع عشر أن يفهموا كيف تحول كرة الخلايا هذه نفسها إلى شرغوف صغير، ولذا بدأوا بتتبع الخلايا المتموضعة بشكل متسق في إحداثيات معينة على طول المحور الحيواني - النباتي والظهري - البطني. وسموا الخلايا بصبغات لا تزول ولحظوا أين ينتهي المطاف بالصباغ. مثل هذه التجارب تجرى في يومنا هذا في دورات علم الأجنة في الجامعات في جميع أرجاء العالم، حيث يكتشف الطلاب من تلقاء أنفسهم منشأ الطبقات المنتشرة في الأجنة الفقارية: الأديم الظاهر، والمتوسط والباطن (في الإغريقية إكتوديرم وميزوديرم وإندوديرم ومعناها: الطبقات الخارجية والمتوسطة والداخلية).

الثالث النباتي الفاتح اللون من الأريمة يصبح الأديم الباطن وينشئ السبيل الهضمي ونظام أعضائه. الثالث الاستوائي بين القطبين الحيواني والنباتي والمحتوي على الهلال الرمادي على الهلال الرمادي على جانبه الظهرى يصبح الأديم المتوسط الذي يشكل العضلات والعظام. القسم الحيواني الداكن من الجنين والمعروف بغطاء الحيوان يصبح الأديم الظاهر الذي ينشئ البشرة والجهاز العصبي. غالباً ما يمضي الطلاب في مثل دراسات علم الأجنة هذه إلى ما هو أبعد، حيث يكتشفون أن الجهاز العصبي الأولي ينشأ تحديداً من النصف الظهرى الخاص بالأديم الظاهر، وهي المنطقة التي تقع مباشرة فوق الهلال الرمادي.

المنظم

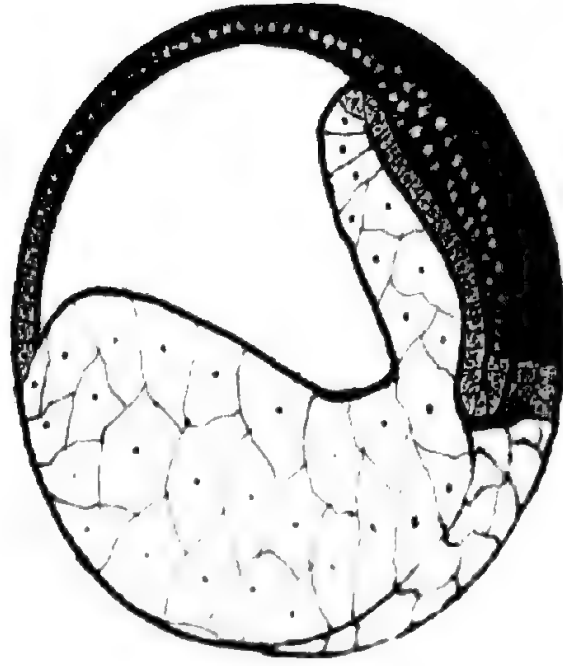
مكنت معرفة أي خلايا الأريمة ستصبح الخلايا الجذعية العصبية هانز سيمان الذي يعمل حالياً في فرايبورغ من أن يبتكر تجربة ليختبر أكانت هذه الخلايا قادرة أيضاً على تشكيل نسج أخرى أم أنها كانت مقتصرة على صنع الجهاز العصبي فقط. فكر سيمان باختبار هذا من خلال أخذ مجموعات خلوية من موضع محدد في جنين وزرعها في موضع آخر من جنين ثانٍ. باتباع أسلوبه المعتاد، ابتكر سيمان مجموعة من الأدوات الدقيقة غير المسبوقة خاصة بهذه التجارب، بما في ذلك ممصات مدرجة مايكرووية يُتحكم بها برؤوس الأصابع ويمكن من خلالها نقل قطع صغيرة من النسيج الجنيني بأمان بين الأجنة، ومباضع متناهية الدقة لقطع مثل هذه القطع. بفضل هذه الأدوات ومهارته اليدوية الفائقة، تمكن سيمان من تأدية تجارب قص ولصق دقيقة على أجنة البرمائيات.

في سلسلة من التجارب قام بنقل أجزاء من أريمة وزرعها في مواضع مختلفة من أريمة ثانية. عندما قام بزرع قطعة من الأديم الظاهر الظهرى من أريمة جنين سمندل الماء (أي القطعة الجنينية التي من شأنها أن تصبح جهازه العصبي لو تركت في مكانها الأصلي) في موضع مختلف من أريمة جنين سمندل آخر، لم يحدث أي شيء استثنائي. نما الحيوان الناجم بالشكل المعتاد. فعلى سبيل المثال: لم ينم لديه نسيج دماغي إضافي. بدلت الخلايا المزروعة مصانرها السابقة أو تجاهلتها ببساطة،

وتكاملت على نحو جميل بمواضعها الجديدة. ما تزال تبدو شاملة الوسع ومرنة في هذه المرحلة.

حدث الخرق في المرحلة التالية من النمو، بعد ساعتين أو ثلاث لا أكثر. تدعى هذه المرحلة بـ«مرحلة الفعيدة»؟ تصل الأجنة البشرية هذه المرحلة في قرابة الأسبوع الثالث من الحمل، حيث يكون عدد الخلايا يقدر بالآلاف. مرحلة المعيدة من النمو تبدأ عندما تشرع خلايا الأديم المتوسط بالانتقال إلى التجويف في مركز الأريمة. يقول باحثو علم الأحياء النمائي إنها تبدأ بـ«الانطواء والالتفاف إلى الداخل». تخيل أنك تحمل بالوثا في يدك اليسرى، والآن اضغط بأصابع يدك اليمنى على البالون. أولى خلايا الأديم المتوسط انطواء هي أظهرها (الرسم 1.2). هذه هي خلايا الهلال الرمادي.

حدث شيء لافت عندما قام سيمان بزرع مجرد قطعة صغيرة من هذا الانطواء الظهراني في بداية التفعيد الأولى من جنين سمندل واهب في الجانب البطني لجنين مضيف آخر. ضُعن سيمان إذ رأى أن الحيوان المستضيف لم يبذ طبيعياً كما كان الحال عندما أجرى هذه التجربة في مرحلة الأريمة. لا ولم تكن لديه قطعة إضافية من الأديم المتوسط خارج مكانها، كما قد يخال للمرء إن تم تقييد النسيج المزروع. ما رآه سيمان كان أن جنيناً ثانوياً كاملاً تشكل في هؤلاء المستضيفين. غالباً ما كان الجنين الثاني متصلًا بالجنين المضيف بطناً لبطن، كما تتصل التوائم السيامية وجهًا لوجه!



الرسم 1.2 مقطع عرضي للجنين البرمائي أثناء مرحلة التحول إلى المعيدة والحث العصبي (القطعة الجنينية التي من شأنها أن تصبح الجهاز العصبي). الأديم المتوسط المنطوي (المرقط بالرمادي) ينحشر تحت الأديم الظاهر الظهري (الغامق) ويحت الأخير ليصبح الأديم الظاهر العصبي، والذي يمكن رؤية كيف يأخذ بالتسكك بوصفه الظهارة العصبية.

ما يحدث خلال التمعيد هو أمر حاسم لتنظيم الجنين. دون التحول إلى معيدة لن يكون لأي جنين ضفدع أو إنسان تكوين جسماني يذكر أو دماغ على الإطلاق. هذا ما حدا بلويس وولبرت، عالم الأحياء النمائي الذي سنناقشه في الفصل التالي، للقول لمستمعي محاضراته مراراً: «ليست الولادة ولا الزواج ولا الموت أهم أوقات حياتك، وإنما التمعيد». كمن تحدي سبيمان التالي في شرح هذه النتيجة الخارقة بالإشارة إلى الخلايا والنسج والآليات الحيوية. كان ثمة إمكانييتين اثنتين. الأولى: أن القطعة المزروعة من الأديم الأوسط الظهري ما تزال شاملة الوسع، وأن الصدمة المتمثلة بالنقل والزرع حفزت هذه الخلايا بطريقة أو بأخرى لعمل جنين جديد كامل. الإمكانية الثانية: كانت أن النسيج المزروع حفز النسيج المضيف المجاور على تشكيل جنين جديد حوله.

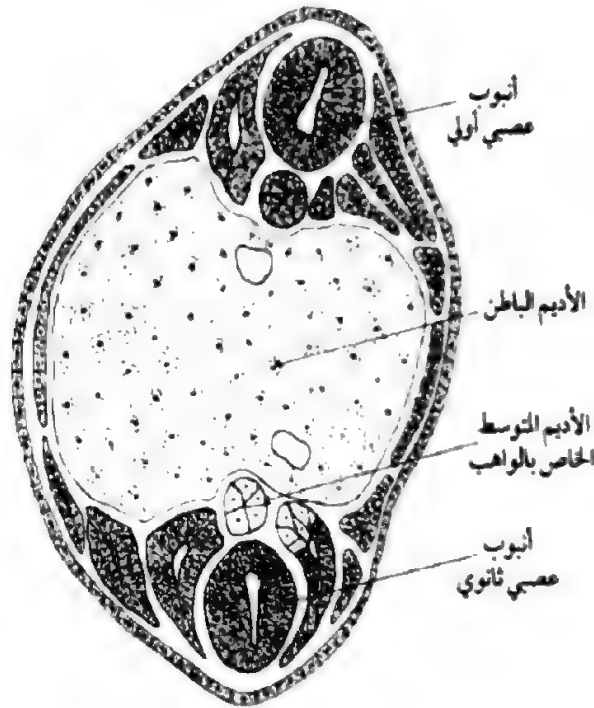
كان لدى سبيمان طالبة دراسات عليا ألمعية، هيلدة بروشولدت، نهضت للتحدي

الكامن في الفصل في هاتين الإمكانيتين في مشروع أطروحتهما. كان من الواضح أنه إذا كان الأديم المتوسط الظهري قد نمت بذاته إلى أحد التوأمين، فلا بد أن يكون هذا التوأم مكونًا من خلايا منبثقة من الواهب. لكن إذا كان الازدراع قد حفز النسيج المجاور بطريقة ما على صنع جنين، يكون عندئذ هذا الجنين الثاني مشكلًا في معظمه من خلايا مشتقة من المضيف. لذا عالجت بروشولدت هذه القضية من خلال استخدام أجنة من فصيلتين مختلفتين من سمندل الماء، إحداها فاتحة اللون (استخدمتها واهبة) والثاني غامق اللون (استخدمتها مضيفة). أمكن تعرف خلايا الأجنة الفاتحة تحت المجهر من خلال افتقادها للحبيبات الصباغية.

بعد ذلك، وتمافا مثلما كان سبيمان قد فعل، قامت بنقل قطعة الأديم المتوسط الظهرية الخاصة هذه من معيدة في أول أطوار تشكلها وزرعها في الجانب البطني من معيدة أخرى - الفارق الوحيد الآن كمن في أن الخلايا الواهبة كانت فاتحة والمضيفة غامقة. حسمت تجاربها القضية على الفور. فقد وجدت أن الخلايا المزروعة شكلت مساهمة صغيرة فقط في الجنين الثاني (الرسم 1.3). معظم الجنين الثاني، بما في ذلك الدماغ والنخاع الشوكي، كان مصنوعًا من الخلايا المضيفة وليس الواهبة. من خلال هذه التجربة فقط، أثبتت أنه عندما تؤخذ هذه القطعة الصغيرة من الأديم المتوسط الظهري في بداية التمعيد فإنها تستطيع حث النسيج حولها لصنع جنين كامل. عبر سبيمان عن ذلك على النحو التالي: «وعليه تظهر هذه التجربة أن ثمة منطقة في الجنين عندما تنقل أجزاؤها إلى منطقة مختلفة في جنين آخر فإن المنشم يهيئ جنينًا ثانيًا». دعا سبيمان هذا العضو بـ«المنظم». يُعد اكتشاف المنظم واحدًا من أهم الاكتشافات في كامل علم الأحياء النمائي.

بعد أن أنهت كتابة أطروحة الدكتوراه عن هذا العمل، تزوجت بروشولدت من أوتو مانجولد وانتقلت مع زوجها ووليدهما إلى برلين. ولكن يا للأساء، فقد انفجر في منزلها الجديد مسخن غاز بعد انتقالهم إليه بفترة بسيطة. عانت من حروق مروعة ولم تنج لتري نشر أطروحتها الشهيرة في عام 1924 ولا منح جائزة نوبر لهانز سبيمان في عام 1935 عن اكتشافهما المشترك للمنظم.

منطقة المنظم في جنين الضفدع شبيهة بما يعرف في جنين الثدييات بـ«العقدة» عقدة ذوات الأتداء، كحال منظم سبيمان، هي منطقة في الأديم المتوسط الظهري انطوت وحثت الأديم الظاهر الذي فوقها على عمل خلايا جذعية عصبية. يجب أن تعمل العقدة أو منطقة المنظم بطريقة مشابهة في سائر الفقاريات، إذ يمكن للعقدة من جنين الدجاج أن تتصرف كمنظم عندما تزرع في جنين ضفدع، والعقدة المأخوذة من جنين فأر يمكن أن تحت جنين دجاج ثانوي. اكتشفت نتائج مشابهة لدى إجراء ازدراع من الفأر إلى الضفدع، ومن الدجاج إلى السمك، ومن السمك إلى الضفدع، ومن الدجاج إلى الفأر، ومن الفأر إلى الدجاج.



الرسم 1.3 نتيجة من تجربة سبيمان ومانجولد في عام 1924. أجرت هيلدة مانجولد (قبل الزواج هيلدة بروشولدت) مقاطع عرضية في أجنة سمندل ماء مصبوعة كان قد أجري فيها زرع منظم من أجنة واهبة غير مصبوعة. غالباً ما كانت ترى، كما يظهر هنا، الأديم المتوسط من الواهب غير المصبوغ تحت الأنبوب العصبي الثانوي المنبثق من المضيف.

الحاث العصبي

ما إن قامت مانجولد (بروشولدت سابقًا) وسبيمان بنشر نتائجهما، حتى أراد علماء الأحياء أن يعلموا كيفية عمل المنظم. كيف يمكن لقطعة صغيرة من النسيج أن تنظم بناء جنين بأكمله؟ كيف يتواصل المنظم مع الخلايا المجاورة، وبماذا يخبرها؟ هل يقول لبعض منها على سبيل المثال أن تقوم بصنع الدماغ؟ أصبح مثل هذه الأسئلة هماً يشغل مختبرات علم الأحياء النمائي في جميع أنحاء العالم. سرعان ما اكتشف أن نسيج المنظم لا ينبغي له أن يلتئم في المكان (الجديد) وينطوي كي يحفز جنينًا ثانيًا، إذ يمكن حشوه ببساطة في تجويف الأريمة المركزي، ويظل عندئذ قادرًا على الحث على عمل جنين ثانٍ من النسيج المضيف المحيط. كانت النتيجة ذاتها تتحقق حتى عندما يفصل نسيج المنظم عن نسيج المضيف بورق ترشيح، وعليه لم يكن الاتصال المباشر بين خلايا الطرفين ضروريًا. جعلت هذه التجارب الأمر يبدو كما لو أن المنظم كان يطلق جزيئات انتشارية تحمل إشارات. أشارت تجارب ازدراف العقد بين الأصناف إلى أن هذه الجزيئات الحاملة للإشارات كانت وجهًا جوهريًا وأزليًا للكيفية التي تصبح من خلالها كريات الخلايا أجنة منظمة، ولذا تولد اهتمام كبير باكتشاف طبيعة هذه الجزيئات السحرية.

الخلايا المضيفة الأقرب إلى المنظم المزروع عادةً ما تصبح الجهاز العصبي المركزي الخاص بالجنين الثانوي، وعليه فقد أصبح البحث عن مادة المنظم في بعض المختبرات مساويًا للبحث عن «الحاث العصبي»، وهي مادة افتراضية يطلقها المنظم ووظيفتها تحويل خلايا الأريمة شاملة الوسع إلى الخلايا الجذعية العصبية الخاصة بالمعيدة.

سعت بعض المختبرات إلى إيجاد مواد المنظم أو الحواث العصبية من خلال التحليل البيوكيميائي للنسيج المنظم، إلا أن الكمية المتناهية في الصغر لمادة البدء كبحت التقدم المرجو من هذه المقاربة. بحثت مختبرات أخرى عن أنسجة أخرى قد تكون متمتعة بخصائص المنظم، فوجدوا أن شذرات من الكبد والكلية كانت قادرة على التصرف كمنظم لو حشيت داخل الأريمة. لكن اتضح بعد فترة أن ما لا حصر له من النسيج يتمتع بالقدرة على الحث العصبي (الحث على توليد الخلايا العصبية).

واحد من هؤلاء الباحثين المحمومين عن الحاث العصبي، جوهانس هولتفريتر، أعلن مستسلفاً في عام 1955 أن «الحث العصبي موجود في الشذرات المأخوذة من كل عضو ونسيج عائد لمختلف أنواع البرمائيات والزواحف والطيور والثدييات بما فيها الإنسان». حتى بعض المواد الكيميائية المأخوذة عشوائياً من رفوف المختبرات كان لديها خاصية الحث العصبي. بدا أن المشكلة تكمن في أن خلايا غطاء الحيوان الخاصة بأجنة سمندل الماء كانت متأهبة بطريقة ما لتصبح خلايا عصبية، لذا فالعثور على الشيء الذي يحفزها بالشكل الطبيعي مثل تحدياً مهولاً. نتيجةً لذلك فُتِر السعي وراء الحفاز العصبي لعقود.

سنخرج الآن قليلاً عن الموضوع.. في عام 1927 انتقل اختصاصي الغدد الصم لانسوت هوجبن إلى أرياف جنوب إفريقيا فوجد نفسه محاطاً بالعديد من الضفادع مخرية الأصابع، والمعروفة بالقيطم. اغتنم هوجبن على الفور ميزة توافرها للاستفادة منها في أبحاثه عن الهرمونات. حقن إناث القيطم الراشدة بمستخرج من نخامة الثور، ففوجئ إذ رأى كيف أن الضفادع المحقونة سرعان ما أخذت تنتج عددًا أكبر من البويضات. كان هوجبن يعلم أن بول النساء الحوامل يحتوي أيضًا على بعض الهرمونات النخامية، لذا اختبر وزملاؤه آثار حقن البول المركز المأخوذ من النساء اللواتي يشتبه في أنهن حوامل في إناث القيطم فوجد أن وضع البويضات أنبأ بالحمل بصورة غاية في الدقة. نتيجةً لذلك صارت إناث القياطم تستخدم لفحص الحمل في أرجاء العالم حتى ستينات القرن العشرين.

ما هو أكثر أهمية لحقل علم الأحياء النمائي كان واقع أن المرء يستطيع الحصول على بيوض القيطم عند الطلب وطيلة العام، وذلك من خلال حقن الإناث بالهرمونات بدلاً من استحصالها موسميًا كما هو الحال عند سمندل الماء والسمندر. عملت في بدايات مسيرتي المهنية مع أجنة السمندر، ولذا اقتصررت تجاربي الجنينية على فترة الربيع. ينبغي لي القول إنني أحببت إيقاع العمل الموسمي. لجأت فيما بعد إلى أجنة القيطم، لأنها كانت أكثر وأسرع توافراً بكثير، والعمل من خلالها يمكن أن يتقدم على نحو أسرع. لكن الميزة الأهم في القيطم بالنسبة لأولئك الذين كانوا ما يزالون يبحثون عن الحاث العصبي كمنت في أن خلايا غطاء الحيوان في القيطم قدمت

نظام تجارب نظيف لمقاربة جزيئية جديدة للبحث عن المنظم. إذا قام المرء بفتح غطاء الحيوان الخاص بجنين القيطم ووضع في صحيفة بتري (التي تستخدم عمومًا لاستنبات البكتيريا) فلن يولد أي نسيج عصبي. وذلك على خلاف النسيج المأخوذة من سمندل الماء والسمندر، التي يكفيها مجرد هذا الاستفزاز لعمل ذلك.

عندما يعزل غطاء الحيوان لدى القيطم في صحيفة بتري فإنه يصبح محض أديم متوسط. لكن إذا انتظر المرء بضع ساعات فلا يضع أغطية الحيوان هذه في صحيفة بتري إلا بعد أن يبدأ التمعيد، فسينتجون نسيجًا عصبيًا. هذا التغير الواضح في الالتزام من النسيج الجلدي إلى العصبي، والذي يمكن رؤيته في أغطية حيوان القيطم المعزولة يقدم طريقة جديدة للبحث عن الحاث العصبي المحير.

انقضت ثمانية وستون عامًا بين أول تقرير عن المنظم من قبل مانجولد وسبيمان واللحظة في عام 1992، عندما أعلن ريتشارد هارلاند ومجموعته في جامعة كاليفورنيا، بيركلي، بعد أن أفادوا من لجنة القيطم والإستراتيجيات البيولوجية الجزيئية الحديثة، أعلنوا اكتشاف أول مكون فعال في منظم سبيمان. لقد كان حاثًا عصبيًا. أطلق هارلاند وزملاؤه اسم «نوغين/Noggin» على البروتين الذي اكتشفوه، ويعني رأسًا بالعامية. يصنع النوغين ويفرز من قبل خلايا المنظم، وهو قادر على تحفيز خلايا جذعية جنينية شاملة الوسع كي تصبح خلايا جذعية عصبية.

سر الحث العصبي وتوليد أديمغة بشرية

افترض معظم باحثي علم الأحياء العصبي النمائي، بمن فيهم أنا، أنه عندما يتم اكتشاف الحاثات العصبية في آخر المطاف، فسيتبين أنها عبارة عن جزيئات توجه الخلايا كي تصبح خلايا جذعية عصبية. لذا تصورنا أن هذا ما كان يقوم به الرأس/Noggin على الأرجح. لكنه كان افتراضًا خاطئًا. غالبًا ما يحدث هذا النوع من الأشياء في علم الأحياء. أنت تميل للظن أن شيئًا ما يعمل بطريقة معينة ليتبين أنه يعمل بطريقة تكاد تكون معاكسة تمامًا. وهذا ما كان مع الحث العصبي. أتى الجزء الأول من انقلاب التوقعات العامة هذا من مختبر دوغ ميلتون في قسم الكيمياء الحيوية في جامعة هارفارد. كان ميلتون يبحث عن بروتين يطلق عند تطبيقه على

أغطية الحيوان الخاصة بأجنة القيطم إشارة من شأنها أن تحول الأغطية إلى نسيج أديم متوسط: العضل والعظم. ضيقوا بحثهم ليركّز على طائفة من البروتينات حملة الإشارة.

استطاع أحد الباحثين في مختبر ميلتون الواصلين إلى مرحلة ما بعد الدوكتوراه، علي حماتي - بريفانلو، أن يجد طريقة لمنع استقبال هذه الإشارة المحتملة الحادة للأديم المتوسط. كما أمل هو وميلتون، لم تتحول أغطية الحيوان الجنينية، التي تمت معالجتها بهذه الطريقة، إلى إديم متوسط حتى بعد تعريضها للإشارة الحادة للأديم المتوسط. لكن الشيء الذي فاجأ الجميع كان أن أغطية الحيوان هذه أصبحت عصبية شأنها في ذلك شأنها عندما عُرضت للحاثات العصبية مثل حادة النوغين/ Noggin 12

هذه النتيجة الجديدة أثارت ما بدا إمكانية صادمة، لعل الNoggin ليس توجيهيًا، لعله لا يحث الخلايا على أن تصبح عصبية، لعله بدلًا من ذلك يمنعها ببساطة من أن تصبح شيئًا آخر. تبين أن هذا ما يحدث بالفعل. ثمة إشارة تتخلل غطاء الحيوان كي توجه خلاياها لأن تصبح خلايا جلدية. يعمل الNoggin من خلال كبح هذه الإشارة. الNoggin ليس إرشاديًا، فهو لا يقول للخلايا أن تصبح خلايا جذعية عصبية، بل يمنعها ببساطة من أن تصبح خلايا جلدية. لذا فالسر الخاص في «الحث العصبي» يكمن في أن كلمة «حث» غير مناسبة على الإطلاق، لأن حث الخلايا على أن تصبح عصبية هو - تحديدًا - ما لا يفعله الحاث العصبي. ستصبح الخلايا خلايا جذعية عصبية بشكل تلقائي ما دام «الحاث العصبي» يمنعها من أن تُحَث لتصبح خلايا جلدية.

مما هو معلوم الآن أن الحافزات العصبية مثل الNoggin (تم اكتشاف حاثات أخرى لاحقًا) تعمل من خلال كبح مجموعة من الجزيئات حملة الإشارات والمعروفة أيضًا بالبروتينات المخلقة للعظام (BMPs). الBMPs هي بروتينات مُفرزة من شأنها أن تحث الأديم الظاهر على أن يصبح جلديًا. سميت بهذا الاسم لقدرتها على حث تشكيل العظام، لكن ومن ذلك الحين تم اكتشاف أن لديها آثار في مختلف أنحاء

الجسم، وخاصة في بداية النمو. بسيطة هي الآلية التي يكبح من خلالها **Noggin** والحاثات العصبية الأخرى إشارة **BMP**. فهي تلبس لبوس الجزيئات المستقبلية **BMPs** وتمتص كل **BMPs** التي تطوف على مقربة منها، مانعةً بذلك الأخيرة من أن تجد مستقبلاتها الحقيقية. لكن الخلايا التي ليست في جوار المنظم لا تكون محمية بمصاصات **BMPs** هذه، فتتلقى بالتالي جرعةً من إشارة **BMP** التي تؤدي إلى استجابتها إلى جينات تلزمها بأن يكون مصيرها خلايا جلدية. تصنع الخلايا الجلدية حتى مزيد من **BMPs** وتطلقها نحو جاراتها، خالقةً بذلك موجةً من التحفيز الجلدي الذي ينتشر عبر غطاء الحيوان بأكمله، ومحوّلةً خلاياه إلى خلايا جذعية جلدية.

لولا جزيئات **Noggin** ومضادات **BMPs** الأخرى التي تحمي بعض هذه الخلايا من التأثير بموجة **BMP** الانتشارية، لما كان ثمة جهازٌ عصبي ولا دماغ. تُطلق مضادات **BMPs** مثل **Noggin** من عقد أجنة الطيور والثدييات، الأمر الذي يفسر لم تكون العقد قادرةً على حثّ النسيج العصبي دون أن تحدّها الحدود التي بين الأنواع.

حقيقة أن كل الفقاريات تستخدم الآلية الجزيئية الأساسية نفسها لتولد نسيجاً عصبياً يطرح إمكانية أن هذه الآليات تسبق حتى نشوء الفقاريات. أكد عالم الطبيعة الفرنسي إتيين جيوفروي ساينت - هيلاري في مطلع القرن الثامن عشر تشابهاً جوهرياً بين جميع الحيوانات. لاحظ كما لاحظ كثيرٌ ممن سبقه أن جميع الحيوانات تتكون بصورة أساسية من الأعضاء والأجزاء ذاتها. كل الحيوانات لديها أجهزة هضمية ودورانية، وأجهزة الغدد الصماء وأجهزة دعامية، والأغطية الخارجية (جلد أو غشاء)، وأجهزة عصبية وهلم جزاً. قد تبدو النظم مختلفة بين الدودة والذبابة والحبار والإنسان لكنها جميعاً لديها هذه الأجزاء.

تفيد قصة مشكوك في صحتها أن في مائدة عشاء محتوية على الكركند بين أصنافها متع ساينت - هيلاري ضيوفه من خلال لفت نظرهم إلى أن الحيوانات اللافقارية المطهورة والملاقة على ظهرها تبدو شبيهةً بالفقاريات على نحوٍ لافت في

بعض النواحي. لدى الكركند الموضوع بشكل صحيح يكون الجهاز العصبي بطني وأعضاء الجهاز الهضمي ظهرية، على خلاف الفقاريات. لذا لا يختلف ترتيب الأجزاء لدى الكركندات المقلوبة عن ترتيبها لدى الفقاريات المتوضعة بالشكل الطبيعي. أصبحت هذه الملاحظة معروفة بفرضية الانقلاب الخاصة بساينت - هيلاري، التي سُخر منها وبعد ذلك تم تجاهلها لأكثر من مئة وخمسين عامًا.

بعد ذلك، في عام 1996، أطلقت دراسة قام بها إثنان بير المشتغل في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو شرارة إعادة تدبر نظرية الانقلاب. اكتشف بير أن جنين ذبابة الفواكه يعبر عن ال BMP ظهريًا وعن مضاداته بطنيًا. أظهر أن كبح إشارة BMP بطنيًا لازمًا للجهاز العصبي كي يتشكل هناك. إنه نفس المنطق الجزيئي كما لدى الفقاريات، لكن مقلوبًا ومبدلاً. دفع بعث فرضية الانقلاب الخاص بساينت - هيلاري علماء تطور للتفكير مليًا بإمكانية «قلبية» كانت قد قادت لنشوء الفقاريات في العصر الكمبري، قبل قرابة نصف مليار سنة من الآن.

في عام 2012 تشاطر جون غوردون جائزة نوبل مع شينيا ياماناكا لعملهما الذي أظهر كيف أنه يمكن إعادة برمجة أية خلية في الجسم تقريبًا، لتصبح أشبه بخلية جذعية جنينية شاملة الوسع. القدرة على إعادة برمجة الخلايا إلى هذه الحالة الجنينية تعني أننا نستطيع الآن استنساخ الحيوانات. كان غوردون أول من استنسخ حيوانًا جديدًا من نوى حيوان بالغ. كان ضفدعًا مبرثن الأصابع، قيطم. منذ ذلك الحين والخراف (دولي) والأحصنة والقطط والكلاب والحمير تستنسخ. يصور لنا فيلم الكوميديا المستقبلي، «نائم»، محاولة فاشلة لاستنساخ قائد عظيم من بعض خلايا أنفه التي كانت ما تزال حية. بعد ذلك بعدة سنوات تمكن عمال من جامعة كولومبيا من استنساخ فأرة كاملة باستخدام عصبون شَم أعيدت برمجته.

قد كان ثمة حماس عظيم طوال بضعة العقود المنصرمة، إذ كان علماء البيولوجيا النمائية قد تعلموا أكثر عن كيفية إنماء خلايا جذعية شاملة الوسع في المزرعة النسيجية وعن كيفية التحكم في تمايز هذه الخلايا، وخاصة في مناطق مختلفة من الدماغ. أصبح من الممكن الآن إزالة بضع خلايا من أي إنسان، وتعرضها لنظام إعادة

برمجة جزيئي بحيث تصبح مثل الخلايا الجذعية الجنينية، وبعد ذلك زيادة هذه الخلايا في المزرعة النسيجية، وعندما يصبح ثمة عدد كافٍ منهم، «حثها» على أن تصبح خلايا جذعية عصبية من خلال تعريضها لحاثات عصبية تكبح إشارة BMP.

في عام 2011 اكتشف يوشيكي ساساي في مركز ريكن لعلم الأحياء النمائي في كوبي في اليابان أنه يمكن له من خلال استخدام التقنيات المتعلمة من علم الأحياء النمائي أن يحث الخلايا الجذعية الجنينية على تشكيل بنى عصبية ذات طبقات، كالشبيكية والقشرة الدماغية. كان ساساي بطلاً بالنسبة إلي بسبب كل من عمله الاستثنائي المتعلق بأولى مراحل نمو الجهاز العصبي وفتوحاته المتمثلة في صنع نسج عصبية في المزرعة النسيجية.

بفضل عمل ساساي بدرجة كبيرة، أدرك العلماء الإمكانية الهائلة لاستخدام مثل هذه الاستراتيجيات لدراسة النمو والمرض البشري. لسوء الحظ خسرنا ساساي لأن باحثاً في مرحلة ما بعد الدكتوراه في مخبره أراد الشهرة الفورية من خلال نشر طريقة بسيطة لإعادة برمجة الخلايا البالغة من خلال تغطيسها لفترة وجيزة في محلول حمضي. كما توقع الباحث فقد تصدرت أوراقه البحثية عناوين الصحف، إلا أن مختبرات أخرى لم تستطع إعادة النتائج (التي وعد بها)، ووجد تحقيق داخلي أجراه مركز ريكن لم يستطعوا ذلك.. كان الباحث قد اختلق النتائج! على الرغم من أن ساساي كان قد برز من أية تورط في المعطيات الكاذبة، فإنه أعد مسؤولاً عن الفشل في الإشراف.

خزي ساساي كأشد ما يكون الخزي، وأصابه الاكتئاب وانتحر بعد ستة أشهر لا غير من نشر الأوراق. يا لها من خسارة! بعد سنوات قليلة من ذلك أصبحت الطرائق الكيمياء الحيوية التي ساعد ساساي في تطويرها، والتي أثبتت صحتها الآن بالتجربة والاختبار، تُستخدم على نحو منهجي لإعادة برمجة الخلايا في عديد من المختبرات والمستشفيات. حالياً تُستخدم خلايا مأخوذة من مرضى يعانون من أمراض عصبية جينية المنشأ في صنع أديمغة صغيرة تطوف في صحيفة بتري. غالباً ما تبدي هذه الأديمغة المنممة مشاكل مشابهة لمشاكل المريض، الأمر الذي يسرع التقدم الطبي.

على الرغم من أن من الممتع جدًا عمل أديمغة صغيرة في صحيفة ودراستها، فإن الخلايا الجذعية العصبية داخل الجنين البشري هي الوحيدة القادرة على صنع دماغ بشري كامل. إن الخطوة التالية في القصص عديدة الأجيال عن هذه الخلايا الجذعية العصبية الأولية وذريتها هي ما نتقفى أثره في الفصل الثاني.

مخطط بناء الدماغ

الذي يتنظم فيه النظام العصبي في مناطق متميزة، وجينات منظمة تطلق عمليات تنميط تطورية موجودة منذ الأزل.

الأنبوب العصبي

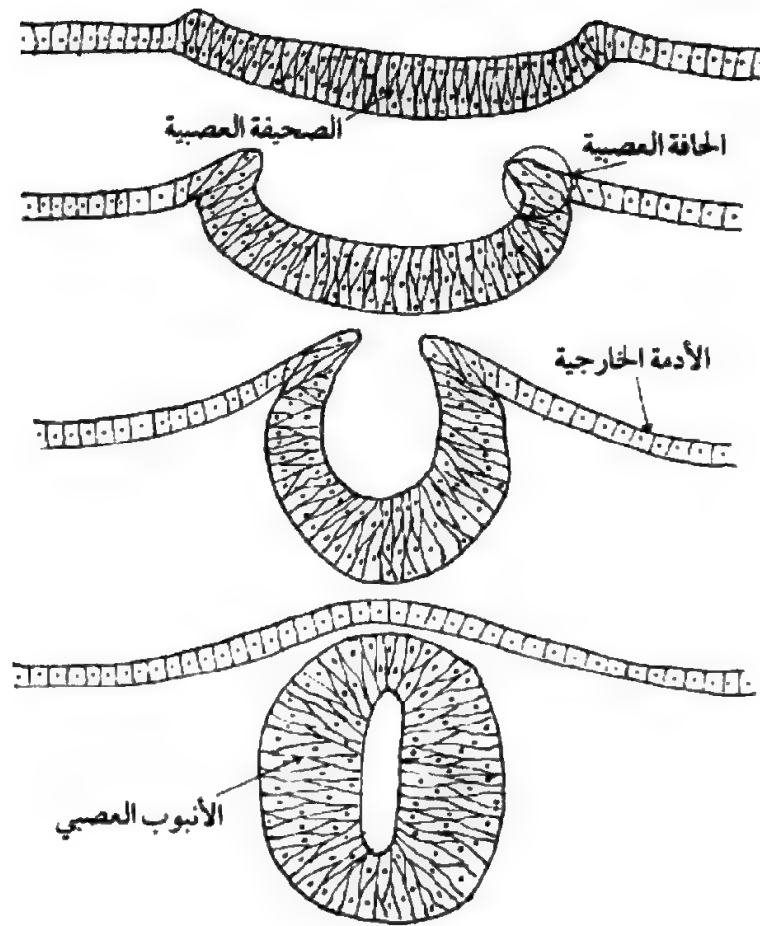
خلال الأسبوع الثالث من الحمل تكون الخلايا الجذعية العصبية الخاصة بالجنين البشري مرصوفة بشكل محكم في ورقة نسيجية رقيقة تعرف باسم الظهارة العصبية التي تغطي جزءاً من سطح الجنين. هي ترتبط من خلال حوافها بالظهارة البشروية التي تحيط بها وتشكل امتداداً لها. تخيل أن برتقالة في زبدية الفاكهة الخاصة بك هي عبارة عن جنين سمندل الماء أنهى للتو مرحلة التمعيد. في داخله يوجد الأديم المتوسط والأديم الباطن. سيشكلون عضلات الحيوان وعظمه وأحشاءه. قشرة البرتقالة هي الأديم الظاهر. إذا رسمت بقلم شكلاً دائرياً على القشرة فسيكون الخط الذي رسمته بمثابة الحد الفاصل بين الخلايا الجذعية البشروية (خارج الدائرة) والخلايا الجذعية العصبية (داخل الدائرة).

قارة من الظهارة العصبية محاطة بمحيط من الظهارة البشروية. إذا نظر المرء عن كعب إلى هذا الحد في جنين الإنسان بين الظهارة العصبية والبشروية، فسيستطيع أن يرى أنه يرتفع كحافة، فيجعل الظهارة العصبية تبدو أشبه بعض الشيء بطبق طعام. ولذا تدعى ورقة الظهارة العصبية في هذه المرحلة بـ«الصفحة العصبية»، وهي ليست دائرية الشكل كطبق الطعام، إذ أن جانبها الأمامي الخلفي أطول من اليميني اليساري، كما أن قسمها الأمامي أعرض من قسمها الخلفي.

تواصل خلايا الجنين الانقسام فينمو.. ينمو طولاً بأسرع مما ينمو عرضاً، ومع مضي هذا النمو قدماً يمتد الجنين والصفحة العصبية على طول هذا المحور الرأسي الذيلي. في هذه الأثناء، ترتفع الحافة اليمنى واليسرى للصفحة العصبية وتأخذ بالانطواء إلى الداخل. الحواف الآخذة في الارتفاع تتخذ شكل أمواج المحيط

في اللحظة التي تبدأ فيها بالالتفاف على نفسها والتحطم. الموجة من الجانب الأيمن والموجة التي من الجانب الأيسر تسافران إحداهما باتجاه الأخرى فتأخذ ذروتيهما بالاصطدام. هذه هي الصورة التي يراها المرء في بنية الجنين التشريحية في هذه المرحلة.. صورة الموجتين التي ترتطم إحداهما في الأخرى (الرسم 2.1). عندما تلتقي العرفتان العصبيتان، تندمجان فتتحولان من الصفيحة العصبية إلى الأنبوب العصبي. جدران هذا الأنبوب معمولة من الظهارة العصبية. أما التجويف في مركز الأنبوب فمصيره أن يصبح القناة المركزية للنخاع الشوكي وبطينات الدماغ التي سرعان ما سيبدأ السائل المخي الشوكي بتخللها.

عندما ترتفع الحواف العصبية تسحب معها صحيفة الظهارة البشروية المتصلة بها. لذا تلتقي أيضًا صفيقتي الظهارة البشروية في الخط الناصف وتندمجان بدورهما فوق الأنبوب العصبي مباشرة. تغلف هذه الأحداث النظام العصبي الناشئ بأمان في داخل الطبقة البشروية الخارجية للجنين، التي تبدأ في تشكيل جلد حمائي. عادةً ما يتم الأنبوب العصبي البشري عملية الانغلاق في الأسبوع الرابع من الحمل.



الرسم 2.1. انغلاق الأنبوب العصبي. ما تراه هو مقطع عرضية للصفحة العصبية أثناء تحولها إلى أنبوب عصبي. الظهارة العصبية الخاصة بالصفحة العصبية أسمك من البشرة النامية. تبدأ الصفحة العصبية بالانطواء على نفسها، فترتفع عند الحواف التي تعرف بالذرى العصبية. تندمج الذرى العصبية إحداها في الأخرى في القمة (الجانب الظهري)، خالقةً بذلك أنبوبًا عصبيًا من الخلايا الظهارية العصبية. الخلايا البشروية تندمج هي الأخرى، فتغلق على الأنبوب العصبي داخل البشرة.

الانغلاق الناجح للأنبوب العصبي هو حدث مفصلي في حياة كل شخص. العيوب في تشكل الأنبوب العصبي ليست غير مألوفة، إذ تحصل بمعدل حالة كل ألف حمل تقريبًا. نوع العيب الذي يعتور الأنبوب العصبي مؤديًا إلى الفشل في تشكل الدماغ، والمعروف باسم انعدام الدماغ، هو خلل مهمّ بكل تأكيد، في حين أن *السُنْسِنَة المشقوقة* (وأصلها في اللاتينية سبينًا بيفيدا وتعني «العمود الفقري المشقوق»)، أي الانغلاق غير الكامل للأنبوب العصبي والأدمة التي فوقه، هو أكثر عيوب الأنبوب العصبي انتشارًا، حيث تشكل قرابة 40% من كل عيوب الأنبوب العصبي. هي أيضًا

لا تتنافى مع إمكانية بقاء المولود حياً إذا حدثت في المنطقة الفقرية. يمكن إغلاق الفجوة المتشكلة من خلال الانغلاق غير الكامل للأنبوب العصبي المتمثل بالسلسلة المشقوقة من خلال خياطتها من قبل جراح بعد الولادة بفترة قصيرة، الأمر الذي عادةً ما يؤدي إلى التضحية بقسم لا يستهان به من نمو النخاع الشوكي، وبالتالي إلى حياة من مشكلات الحركة والإحساس تحت المنطقة المتضررة، ومشكلات عصبية فوقها من جراء الصعوبات في دوران السائل المخي الشوكي والمحافظة عليه، بالإضافة إلى حياة أقصر في المعدل. هذا هو السبب الذي يجعل بعض الجهود تنصب في تطوير إجراءات إصلاح جراحي يمكن عملها بينما ما يزال الجنين في الرحم، فتصويب العيب في أبكر وقت ممكن يرجح أن يقود إلى نتائج أفضل.

تم خفض حالات العيوب العصبية في الإنسان بنسبة 70 % من خلال ضمان حصول النساء على كمية كافية من فيتامين بي9 (الفولات أو حمض الفوليك) أثناء مراحل الحمل المبكرة. لكن، لأن الأنبوب العصبي ينغلق قبل أن تعرف معظم النساء أنهن حوامل، فإن إعطاء مكملات الفولات بعد هذه المرحلة لا يتمتع بأي فعالية في منع عيوب الأنبوب العصبي. هذا هو السبب الذي دفع بعض البلدان ككندا والولايات المتحدة لفرض قوانين لتعزيز الحبوب والغلال والدقيق بالفولات - الأمر الذي أدى إلى نقص دراماتيكي في تواتر عيوب الأنبوب العصبي في هذه البلدان. يمكن الوقاية من آلاف حالات عيوب الأنبوب العصبي كل عام إذا حذت بلدان أخرى الحذو نفسه!

دماغ النمط المشترك - في المرحلة التي يشابه فيها الإنسان الأنواع الأخرى

مرحلة الأنبوب العصبي تعرف أيضًا بمرحلة برعم الذنب. تصل الأجنة البشرية هذه المرحلة بعد قرابة شهر واحد من الحمل، عندما يكون حجمها الصغير لم يتخط بعد حجم حبة السمسم. يبدو أن الأجنة البشرية في هذه المرحلة يكون لديها ذنب صغير. عصعص الإنسان الراشد، أو عظم الذنب، هو أثر متبقٍ من عدة عظام ذيلية لدى أسلافنا اندمجت على مَرِّ التطور في عظمة صغيرة واحدة في قاعدة العمود الفقري. يحدث نوعٌ مشابهٌ من التسلسل أثناء نمو الإنسان، حيث تنشأ بنية شبيهة بالذيل ما تلبث أن يعاد امتصاصها أثناء النمو.

وجود بنية شبيهة بالذنب لدى أجنة الإنسان يجعلها أشبه بأجنة الفقاريات الأخرى التي لديها ذنب بالفعل. لاحظ أرسطو أن أجنة مختلف الفصائل الحيوانية تنزع لأن يشبه بعضها بعضًا أكثر من الحيوانات البالغة. بل أن أجنة مختلف الفصائل يشبه بعضها بعضًا أكثر مما تشبه البالغين من فصيلتها الخاصة. اعتمادًا على عديد من مثل هذه المشاهدات على مر القرون، اقترح عالم الطبيعة كارل فون باير (1792-1876) قانون علم الجنين الأول، ونصه أن، لدى فصائل مجموعة ما، تنمو الخصائص المشتركة في المجموعة قبل أن تنمو الخصائص التي لا تتشاركها فصائل المجموعة كافة. لعل هذا القانون كان أول استبصارٍ في جوهر العلاقة بين التطور والنمو اللذين تتشابه قصتهما. شرع عالم الأجنة الطموح إرنست هامل بالبحث عن قانونه الخاص في علم الجنين. كان هو من أتى بالعبارة التي أصبحت الآن أقرب إلى سوء الصيت من حسنه.. «تطور الجنين يجمع تاريخ تطور السلالة/التنشؤ الفردي يجمع التنشؤ السلالي». من خلال هذه العبارة الموجزة، قال هاكل بأن كل حيوان خلال النمو يمر بمجموعة من المراحل التطورية وكل من هذه المراحل تشبه المراحل الأقرب للبلوغ الخاصة بأسلافها التطوريين المتلاحقين، الأمر الذي يفسر على سبيل المثال لماذا يكون لدى البشر أذنان صغيرة في المراحل المبكرة (من النمو).

أصبح هاكل شخصية سيئة السمعة في تاريخ العلم بعد أن رسم الأجنة بطريقة تضخم الخصائص التي تدعم فرضيته. كان تزييف الصور هذا سببًا مباشرًا لخسارته حظوته، فعلى الرغم من أن فكرته كانت فكرة مثيرة، إلا أنها كانت خاطئة. كما أشار ستيفين جاي جولد في كتابه *تطور الجنين وتطور السلالة*، فإن التغيرات التطورية ليست مجرد ملحقات بالمراحل الناضجة الخاصة بالأسلاف، إنما التطور عبارة عن عملية مطولة تصبح من خلالها الحيوانات أكثر تعقيدًا على العموم. وعليه يرتبط التطور بالمراحل اللاحقة من التخلق الجنيني بعلاقة أوثق من العلاقة التي تربطه بالمراحل الأولى منه - الخلاصة التي تنسجم مع قانون علم الجنين الذي توصل إليه فون باير. فكرة هاكل المتلخصة بالمرور في مجموعة من المراحل التي تشبه المراحل الناضجة الخاصة بالأسلاف تبدو الآن فكرة سخيفة.

غالبًا ما تكون أولى مراحل النمو على الإطلاق لدى الفقاريات والمجموعات الأخرى

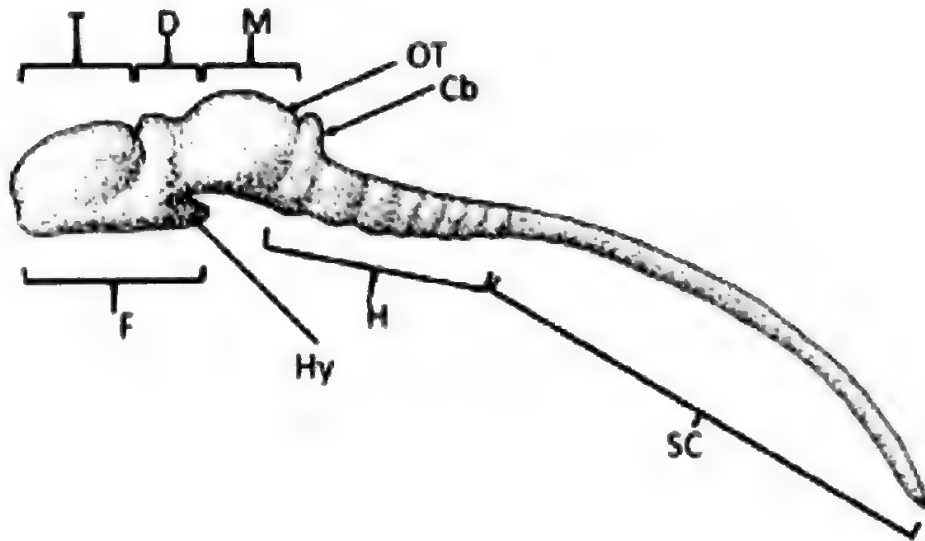
مفيدة أيضًا في تمييز الفصائل بعضها عن بعض، خذ الطيور على سبيل المثال. نظرة واحدة لبيضة النعامة البيضاء الكبيرة تكفي لتكوين فكرة ممتازة عما سيفقس منها، ورؤية ثلاث بيضات زرقاء مرقطة تكفي لتخمين أن طائر أبي الحناء هو ما سيفقس منها. يستطيع الخبراء تمييز مئات أنواع بيوض الطيور، لذا فمن المفاجئ بمعنى من المعاني كيف أن كل أجنة الفقاريات في مرحلة برعم الذنب (الأسماك، البرمائيات، الزواحف، الطيور، الثدييات) تبدو متشابهة على هذا النحو اللافت.

واقع أن مختلف أنواع الفقاريات تبدو أقل تشابهًا فيما بينها في أول وآخر مرحلة للتطور مما هي عليه في مرحلة برعم الذنب قاد إلى نموذج التطور والنمو المعروف بـ«ساعة الرمل». في نموذج ساعة الرمل ثمة فترة – ليست البداية ولا النهاية، ولكن في مكان ما في منتصف النمو – تكون فيها بنى الأجنة التشريحية الخاصة بمجموعة من المجموعات غايةً في التشابه. تعرف فترة التشابه الأعظمي لأجنة جميع أعضاء المجموعة بمرحلة النمط المشترك (بين الأنواع أو الفصائل أو السلالات).

مرحلة النمط المشترك في الفقاريات هي مرحلة برعم الذنب، والأنبوب العصبي تحديدًا يكون نموذجًا للنوع في هذه المرحلة. تكون الأنابيب العصبية لسائر الفقاريات متطاولة جدًا من الرأس إلى الذيل. هي مستقيمة نوعًا ما أو منحنية قليلًا على طول الظهر، مع تضيق يزداد وضوحًا وصولًا إلى الذنب. تكون مقدمة الأنبوب العصبي، أي القسم الذي سيشكل الدماغ، متضخمة وذات انحناءات وانثناءات متسقة. ثمة تخضرات وانحناقات واضحة على طول الأنبوب، كما لو أن أطواقًا مطاطية قد وضعت على طول بالونٍ ممطوط قابلٍ للتشكيل، وبين هذه التضيقات ثمة انتفاخات من الظهارة العصبية التي توجد في مواضع متشابهة في كل الفقاريات (الرسم 2.2).

في عشرينات القرن العشرين أدرك نيلز هولمجرين أن هذه التشابهات التشريحية في الأنابيب العصبية الجنينية لكل الفقاريات قد تشكل المخطط الأصلي لبناء دماغ الفقاريات (مصطلح «مخطط البناء» مأخوذ من الألمانية) فعلى سبيل المثال: تشكل الانتفاخات المتضخمة الثلاث في مقدمة الأنبوب العصبي الدماغَ المقدم والدماغ

الأوسط والدماغ المؤخر في سائر الفقاريات. قاد استبصار هولمجرين إلى اكتشاف عدة تشابهات تشريحية كانت مجهولة بين مختلف أقسام الدماغ في مختلف الفصائل. فعلى سبيل المثال: كان يعتقد في السابق أن الاختلافات بين أدمغة الطيور وأدمغة الثدييات اختلافات جذرية (فالقشرة الدماغية غائبة تمامًا في الطيور). لكن عندما ينظر المرء إليها في ضوء مخطط بناء الدماغ، فسيمكنه أن يلاحظ، في أجنة الطيور، أن المنطقة ذاتها من الظهارة العصبية التي تنطوي إلى الخارج في الثدييات - كي تنشئ القشرة الدماغية أو اللحاء أو النسيج العصبي على سطح الدماغ - تنطوي بدلًا من ذلك نحو الداخل في أدمغة العواصير. أظهرت دراسات حديثة أن المنطقة الداخلية هذه من دماغ العصفور مليئة بخلايا عصبية مشابهة للخلايا العصبية الموجودة في قشرة الثدييات الدماغية، وتتصل فيما بينها بطرائق مشابهة للتي تتصل فيها هذه الأخيرة.



الرسم 2.2 أنبوب الفقاريات العصبي في مرحلة برعم الذنب. في مرحلة النمط المشترك هذه يبدو الجهاز العصبي المركزي الناشئ متشابهًا في جميع أنواع الفقاريات. يتكون الدماغ المقدم (F) من الدماغ الانتهائي (T)، والقسم الأعلى (الظهري) الذي تنبثق منه القشرة الدماغية، والدماغ البيني (D)، الذي يتحول قسمه السفلي إلى الهيبوثالاموس/ما تحت المهاد (HY). يقع الدماغ الأوسط (M) خلف الدماغ المقدم، ويتحول القسم الظهري من الدماغ الأوسط إلى السقف

البصري (OT). خلف الدماغ الأوسط يقع الدماغ المؤخر (H) المؤلف من سلسلة من الانتفاخات التي يصبح أولها المخيخ (CB). خلف الدماغ المؤخر يأتي النخاع الشوكي (SC).

تخلق الرأس

واحد من أهم الأسئلة عن الأدمغة هو: لماذا هي في رؤوسنا؟ أقدم ذوات الجهاز العصبي من الحيوانات لم يكن لديها رأس ولا دماغ. القراصات المتناظرة محوريًا كقنديل البحر هي أقل ذرية تغيرًا من هذه الحيوانات القديمة من ذوات الأجهزة العصبية. قنديل البحر لديه جهاز عصبي لكن ليس لديه دماغ. خلاياها العصبية متناثرة في أنحاء جسمها كافة. لا يوجد مركز أوامر. نشأت الحيوانات المتناظرة ثنائيًا منذ قرابة 650 مليون عام وبدأت بالتحرك بصورة أساسية في اتجاه واحد، عُرف بأنه إلى الأمام. هذه الحيوانات المتحركة إلى الأمام نقلت أفواهها إلى الأمام، إضافةً إلى أعضائها المتعلقة بالحواس وكثيرًا من الخلايا العصبية التي تعالج معلومات الاستقبال الحسي هذه وتكاملها. هذه هي العملية التطورية المسماة بـ«تخلق الرأس» والتي طورت من خلالها الحيوانات منطقة الرأس، الذي يوجد فيه تركّز من الخلايا العصبية اسمه الدماغ.

أكثر المتعضيات تجسيدًا لنزعة تخلق الرأس هي الحشرات كالنحل، ورأسيات الأرجل كالأخطبوط، والفقاريات مثلنا نحن. تظهر شجرات تطور السلالات أنّ الفقاريات تتشارك مع نجمة البحر الأقل ترؤسيةً بسلف مشترك أكثر مما نتشارك نحن مع الأخطبوط أو النحلة. على نحوٍ مشابه فإنّ رأسيات الأرجل والحشرات أقرب إلى مجموعاتٍ أقل ترؤسية مما هي بعضها إلى بعض. يشير هذا إلى أن التخلق الرأسي قوةً تطورية قوية فعلت فعلها على نحوٍ مستقل في ما لا يقل عن ثلاثة أفرع من مملكة الحيوان.

يبدأ التخلق الرأسي في جميع الفقاريات في وقت التحفيز العصبي، عندما يكون النصف الأمامي من الصفيحة العصبية، الذي سيشكل الدماغ، قد صار أساسًا أكبر بكثير من النصف الخلفي، الذي سيشكل النخاع الشوكي. بعد أن ينغلق الأنبوب

العصبي، تبدأ عدة انتفاخات وانتفاءات وتخصّرات بالظهور، ويشرع الأنبوب العصبي بالانقسام على نفسه في مناطق مميزة من الدماغ: الدماغ المقدم، الدماغ الأوسط والدماغ المؤخر. بتقدّم النمو تتضح تخصّرات ومناطق أكثر. يصبح الدماغ المؤخر مقسّمًا إلى عدة انتفاخات صغيرة كل واحد منها من شأنه أن ينشأ قسّمًا مختلفًا من الدماغ المؤخر (فالانتفاخ الأكثر أمامية، أو الأقرب إلى المنقار، على سبيل المثال سيولد المخيخ). يصبح الأنبوب العصبي مفضّضًا، كالوددة. هذا التفضّض واضح في العمود الفقري للإنسان البالغ.

لدينا 33 فقرة وفي كل تجويف بيني يمزّ زوج من الأعصاب الشوكية. يربط كل زوج من الأعصاب المفصصة النخاع الشوكي بمنطقة محددة من الجسم. مناطق الدماغ المقدم والدماغ المتوسط تصبح مفضّضة بدورها. فعلى سبيل المثال: يصبح الدماغ المقدم مقسّمًا إلى منطقة أمامية اسمها «الدماغ الانتهازي» أو «تيلينسيفالون» (الكلمة مأخوذة من مجموع كلمتين في الإغريقية هما «نهاية» و«دماغ»)، وهي مصدر القشرة الدماغية، ومنطقة خلفية اسمها «الدماغ البيني» أو «دينسيفالون» (في الإغريقية مجموع كلمتي «فيما بين» و«دماغ»)، وهي أصل الشبكية والمهاد (الثالاموس) وما تحت المهاد.

كل المناطق الفرعية في الأنبوب العصبي تنشئ أجزاء مماثلة في كل أدمغة الفقاريات، وعليه يكون هذا التنظيم الأساسي قديم. وبالتالي فإن أكثر ما يميز أدمغة مختلف أنواع الفقاريات بعضها عن بعض هو ليس تنظيمها الأساسي، بل الحجم النسبي للمناطق. على سبيل المثال: تتمتع جرذان المختبر وسناجب الأرض بأدمغة ذات أحجام متقاربة، إلا أن الأكيمة العلوية، وهي جزء من ظهارة الدماغ الأوسط يلعب دورًا في التوجه الفضائي، يكون أكبر بعشر مرات في السناجب (مما هو الحال لدى جرذان المختبر). تظهر أقحاف الدماغ في جماجم تيرانوسوروس إكس المتحجرة، على سبيل المثال، أنها كانت تتمتع بأدمغة كبيرة نسبيًا مقارنة مع ديناصورات من حجوم مماثلة، وأنه كان لديها بصلات شمية كبيرة على نحو خاص لحاسة شم قوية جدًا.

من الرأس إلى الذيل

سنأخذ الآن خطوةً جانبيةً بعيدةً عن الدماغ للحظة، كي نتفكر في واحد من أكثر اكتشافات علم أحياء النماء إثارةً. كان هذا الاكتشاف من نصيب عالم وراثيات ضئيل الحجم وخجول ورائع اسمه إد لويس. كان لويس في الغالب يعمل وحده في المختبر في كالتش، وفي أكثر الأحيان في الليل، فلم يجتذب سوى أقل الاهتمام عبر مسيرته الطويلة. الاستثناء الوحيد كانت دراسته 7 في عام 1957 التي استخدم فيها سجلاتٍ طبيةٍ لناجين من القنبلتين الذريتين اللتين ألقيتا على هيروشيما وناكازاكي في اليابان، والتي نبهت العالم إلى أن حتى أقل جرعات الإشعاع تزيد من خطر السرطان. استدعي ليدلي بشهادته أمام لجنة من مجلس الشيوخ بخصوص المعلومات التي لديه، والتي في ذلك الحين أخذت تؤكد دراسات أخرى. وهكذا فقد لعبت أبحاث لويس الأولى دورًا هامًا في تحفيز تشريع سياساتٍ متعددة في ما يتعلق بالتعرض للإشعاع. إلا أن اكتشاف لويس لمجموعة من الجينات التي تمنح هوياتٍ متميزة لأجزاء مختلفة من جنين ذبابة الفاكهة هو ما كان استثنائيًا وأدى لربه جائزة نوبل في عام 1995.

كان لويس تلميذًا لألفريد ستورتيفانت الذي كان زميلًا لتوماس هنت مورغان الذي عمل في مختبر جينات دروسوفيل/ذبابة الفاكهة الشهير في جامعة كولومبيا في بدايات القرن العشرين. جمع المختبر طافرات من نوع ذبابة الفواكه/الخل المعروفة بدروسوفيل ميلانوجاستر (التي ترى صاحباتها وقد تجمعن حول زبديّة الفواكه). قام مخبر مورجان بملاأ آلاف زجاجات الحليب بمختلف خطوط الطافرات. غالبًا ما كانت هذه المتحولات تكتشف من خلال الآثار التي لديها على بنية الذبابة البالغة التشريحية، كوجود مختلف الأعضاء وحجمها ولونها وشكلها.

كان ثمة متحولات الجناح والعين والرجل والهلب وأنماط التلون وهلم جزًا. استخدم مورجان وزملاؤه هذه المتحولات ليزيحووا الفطاء عن بعض من أهم مبادئ علم الوراثة. فعلى سبيل المثال: «أعادوا اكتشاف» مبادئ مندل الأساسية المتعلقة بفصل الجينات المسيطرة عن المتنحية اعتمادًا على تجاربه مع البازلاء في منتصف

القرن التاسع عشر. استطاع ستورتيفانت المضي خطوة أبعد من خلال تحديد موقع الطفرات في مناطق محددة من صبغيات بعينها. هذه المناطق هي حيث توجد الجينات المتحكمة بالصفات المحددة التي قد أثرت فيها الطفرات.

كان لويس مهتمًا بصورة خاصة بالمتحولات التي يتحول فيها أحد أعضاء الجسم ليبدو مثل عضو آخر. يسمى هذا بـ«التكوين المثلي» (هوميوستيس في اليونانية ومعناها «أن يصبح مثل»). مثال عن المتحول المتكون مثليًا هو ذبابات الفواكه التي يظهر أن قرن الاستشعار فيها قد تحول إلى رجل نمت من مقدم الرأس. درس لويس عديدًا من التحولات المتكونة مثليًا والتي تحولت فيها أجزاء مختلفة من الذبابة بعضها إلى بعض. أظهرت تجاربه المتعلقة بالموضوعة الجينية/رسم الخرائط الجينية أن عدة من هذه التحولات حدثت على طول امتداد قصير واحد على أحد الصبغيات. الشيء الأكثر إذهالًا كمن في أن التحولات يمكن أن ترتب بطريقة منظمة تربط مواقعها على الصبغيات بآثارها في الجسم. ما اكتشفه لويس كان أن الترتيب الخطي لهذه التحولات على الحمض النووي يعكس ترتيب التحولات المتكونة مثليًا التي تسببها في أجسام الذبابات المتحولة على طول المحور الممتد من الرأس أو المنقار إلى الذيل. نستطيع القول بعبارة أخرى: إن الجينات المتجاورة تؤثر في أجزاء متجاورة.

اكتشف أن سلسلة الحمض النووي التي تحتوي هذه المتحولات لديها مجموعة من الجينات التي ينظم نشاطها أيضًا من الرأس إلى الذيل. أول هذه الجينات فاعل في الجزء الأكثر أمامية، والتالي فاعل في الجزء الذي يتلوه مباشرة وهكذا دواليك. كل من هذه الجينات يرمز لنسخة مختلفة قليلًا من عامل النسخ الذي يشارك سلسلة من الأحماض الأمينية المسماة بـ«العبلة المثلية أو صندوق النحت» على شرف الوظائف المتكونة مثليًا لهذه العوامل. عامل النسخ هو بروتين يلتصق بمواقع معينة في الحمض النووي للخلية وينشط أو يغلق الجينات بالقرب من مواقع الالتصاق هذه. من خلال هذه الطريقة تستطيع عوامل النسخ مثل عوامل نسخ النحت أن تؤثر في مئات الجينات الأخرى. لدى الذبابة ثمانية من صناديق النحت أو جينات «النحت/هوكس» هذه، كما سنسميهم من الآن فصاعدًا. أكثر جينات النحت منقارية يعمل

على تنميط الرأس في حين يعمل أكثرها خلفيةً على تنميط الأجزاء البطنية. لاحظ لويس أن خسارة أي جين نحت يسبب تحول جزءٍ محددٍ كان الجين فيه فاعلاً إلى هوية أشبه بوسط الصدر. فمن المعروف والمتداول إن إلغاء جين النحت الفاعل في الجزء الصدري الثالث يحول ذاك الجزء إلى الجزء الصدري الأوسط (حيث تنشأ الأجنحة) فتتجم ذبابة ذات أربعة أجنحة بدلاً من جناحين.

الأسلاف التطورية للذباب ثنائي الأجنحة كانت حشرات رباعية الأجنحة، كالفرشات والنحل. كانت خسارة أحد زوجي الأجنحة قبل 240 مليون عام حدثاً مفصلياً أثر في أصل الذباب. يبدو أن التحولات في جين النحت المذكور تعكس اتجاه هذا الحدث التطوري القديم هذا. أكثر قدمًا من الحشرات هي المفصليات متعددة المقاطع مثل كثيرات الأرجل وأمات أربع وأربعين التي تكون فيها جميع المقاطع متماثلة عملياً. كل واحد من هذه المقاطع العديدة لهذه المخلوقات يكون لديه زوج الأرجل الخاص به وقسمه الخاص من النخاع الشوكي.

يُعتقد أنَّ جين نحتٍ أصلي تضاعف عدو مرات خالفاً عنقوداً من جينات النحت التي أصبحت ذات صلةٍ بأجزاء محددة على نحوٍ منظم. كل واحد من جينات النحت يحول أجزاء بحيث تتميز عن هوياتها الموحدة القديمة إلى هويات جديدة. جينات النحت الفاعلة في القسم الخلفي من الحشرات تلغي الأرجل وتسبب تحول هذه الأجزاء إلى أقسام متخصصة من البطن. جينات النحت في منطقة الرأس تحول الأجزاء التي لولا تحولها لكان لديها على الأرجح أرجل بدورها إلى أجزاء لديها بنى رأس نموذجية كقرن الاستشعار وخرطوم الحشرة بدلاً من الأرجل. خنفساء الدقيق لديها، كحال جميع الحشرات ست أرجل، إلا أنه إذا ألغيت جينات النحت كافة، في جنين خنفساء الدقيق، فسيكون المخلوق الناجم عبارة عن كائنٍ بخمس عشرة زوجٍ من الأرجل مشبهاً بذلك أم أربع وأربعين مصغرة أكثر مما يشبه حشرة، كما سيمحي معظم تاريخ التطور الخاص بإنتاج هذه الحشرة والممتد 400 مليون عام.

تستخدم جينات النحت أثناء النمو الجنيني في سائر مملكة الحيوان كي تمايز أقسام الجنين أو مناطقهُ تبعاً لمواقعها من الرأس إلى الذيل. البشر، كمعظم

الفقاريات، انتهى بها المطاف ليكون لديها أربعة عناقيد من جينات النحت (آي، بي، سي، دي) بعشرة جينات نحت أو أكثر لكل منها وبأسماء مثل هوكس آي 1 أو هوكس بي 2. تشير الأحرف من آي وصولاً إلى دي أي عناقيد هوكس ينتمي الجين إليها والأرقام من 1 إلى 13 تشير إلى الجينات من أولها إلى آخرها في العنقود. جينات هوكس منخفضة الرقم تكون فاعلة في المناطق الأمامية من الدماغ وجينات هوكس مرتفعة الرقم في المناطق السفلية من النخاع الشوكي.

التطور ليس جيداً في خلق جينات جديدة كلياً. بدلاً من ذلك، يفيد التطور من الجينات الموجودة أساساً ويغيرها بحيث تقوم بأشياء مختلفة. بأربعة عناقيد هوكس تستطيع الجينات أن تغير القصد منها كي تتمتع بوظائف أكثر تخصصية، الأمر الذي يفسر لم التحولات في هذه الجينات لا يكون لديها دائماً أنواع الآثار نفسها في الفقاريات مثل التي لديها في الذباب. ومع ذلك فإن الحفاظ على جينات هوكس وواقع أنها تقوم بأنواع متشابهة من الأشياء في ما يتعلق بتنميط الجسم هو اكتشاف عظيم بحق. فعندما، على سبيل المثال، يحذف جين نحت بعينه في الفأر تتأثر أقسام محددة من الدماغ المؤخر.

لدى البشر تؤدي تحولات في جين النحت ذاته إلى متلازمة اسمها متلازمة آثاباسكان/خلل تكون جذع الدماغ، التي وجدت أول ما وجدت في عدد قليل من سكان أمريكا الأصليين من سلالة الآثاباسكان أو الديانة. التحولات (المناظرة) لدى البشر تؤثر في الأقسام نفسها من الدماغ المؤخر كما تفعل في الفئران، ما يؤدي إلى الصمم ونقص التهوية والشلل الوجهي إضافة إلى مشكلات في التحديق شبيهة بتلك التي شوهدت عند الفئران، فهذه الأقسام تستضيف أيضاً عديداً من العصبونات الحركية المسؤولة عن تحريك العين.

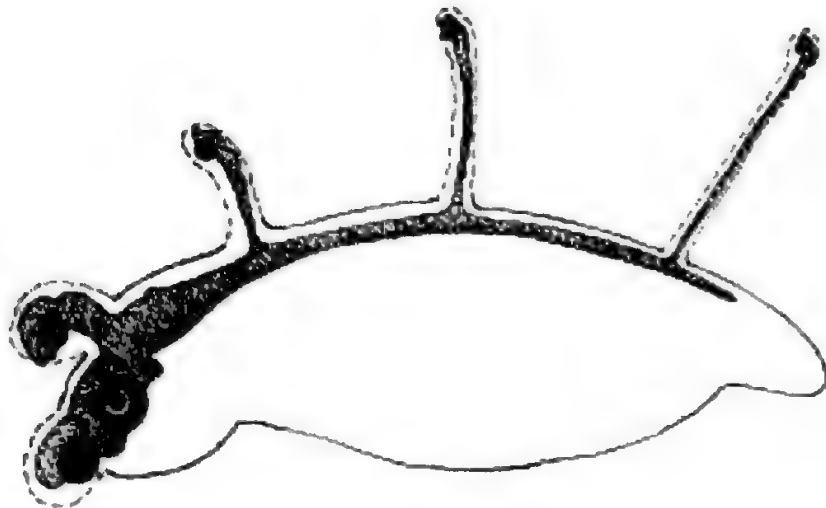
الماسخ

الطريق الجانبي الذي أخذناه في عالم الذباب المتحول أرجعنا إلى الدماغ والآن يقودنا إلى مختبر عالم الأجنة بيتر نيوفكوب في معهد هولندا لعلم الأحياء النمائي في أوترخت في خمسينات القرن العشرين. أدخل نيوفكوب شريطةً لقا تُحفّز من

الأديم الظاهر في مواقع محددة على طول المحور المنقاري الذيلي الخاص بجنين ضفدع مضيف في الصفيحة العصبية أو الأنبوب العصبي في طور مبكر له. أدخل شريطة النسيج في الظهارة العصبية الخاصة بالمضيف بحيث تتحفز خلاياها كي تصبح عصبية. النتائج، والتي كانت مذهلة، يمكن تلخيصها في نقطتين:

أولهما: أن بنى الدماغ المقدم دائمًا ما تنمو على الطرف، أي على الجزء من الطعم الذي يكون أبعد ما يكون عن المضيف. أُوضِّعت القطعة قرب مقدمة الجنين المضيف أم قرب مؤخرته، فدائمًا ما ستنشئ مقدم دماغ ما على الطرف. ثانيًا: القطعة الأكثر خلفية (باتجاه الذيل) التي نمت في القطعة المزروعة توافق المنطقة من الجنين المضيف التي زرعت فيها قطعة النسيج. فعلى سبيل المثال: عندما وضع نيوفكوب الطعم في منطقة دماغ المضيف المقدم، لم تنتج هذه القطعة سوى نسيج مقدم المخ (الرسم 2.3). أما إذا وضعت الغرسة في مستوى الدماغ الأوسط الخاص بالمضيف، فستولد القطعة بنى دماغ أوسط في المنطقة الأقرب من المضيف، ومن ثم دماغًا مقدمًا على الطرف.

وإذا غرست الغرسة في الدماغ المؤخر، فستولد هناك دماغًا مؤخرًا ثم دماغًا أوسطًا وأخيرًا دماغًا مقدمًا على الطرف من جديد. كي يفسر هذه النتيجة خمن نيوفكوب أن الأديم الظاهر بعد أن خُفِّز ليصبح عصبيًا، يزداد نزوع النسيج لأن يتخذ هوية الذيل بازدياد قربهِ من المنطقة الذيلية.



الرسم 2.3. تجربة نيوفكوب في عام 1952. نظرة شمولية للمجموعة الكاملة من غرسات الأديم الظاهر (المحاطة بخطوط مقطعة) في مواقع مختلفة من المضيف على طول المحور الرأسي الذيلي. كل الغرسات تشكل نسيجاً عصبياً (المنقط) يندمج بالجهاز العصبي المركزي للمضيف (منقط كذلك الأمر). تصنع كل غرسة دماغاً مقدماً (بما في ذلك العينين) على الطرف، لكن، في الموضع الذي تلتحق من خلاله بالمضيف، فإنها تتخذ الهوية الموضعية ذاتها للأنبوب العصبي (انظر النص). تُشكل الكمية ذاتها من النسيج العصبي من كل غرسة، لذا تصبح كمية النسيج العصبي المخصصة للدماغ المقدم أقل كلما كانت الغرسات أقرب للدليل.

اقترح نيوفكوب أن ثمة تدرج من شيء ما، يصل أعلى درجاته في النهاية الذيلية فتحول النسيج العصبي إلى بنى عصبية أكثر ذيلية. أول جزيء اكتشف أنه يحمل هذه الخاصية (وما يزال الأكثر فاعلية ممن اكتشف بعده) يعرف بحمض الريتينويك. أجنة مختلف الفقاريات التي تعرضت لتركيزات طفيفة جداً من حمض الريتينويك تنمي ذنباً أكثر مما تنمي رأساً، ولكن إذا تعرضوا لمستويات أعلى بقليل من حمض الريتينويك، فقد تصبح عديمة الرأس بشكل كامل.

حمض الريتينويك معمول من فيتامين آ من خلال سلسلة من التفاعلات داخل الخلايا. توجد أعلى مستويات النشاط في الأنزيمات التي تصنع حمض الريتينويك في ذيل الجنين أو نهايته الذيلية. تفرز الخلايا التي في الرأس (أو قرب المنقار) أنزيمات تحطم حمض الريتينويك. يخلق هذا مصدراً ومفنى، وبالتالي تدرجاً من حمض الريتينويك مستقرًا بعض الشيء، والذي يبلغ أعلى مستوياته لدى النهاية الذيلية من الأنبوب العصبي وأدناها عند النهاية المنقارية. كلما كان موقع خلية أقرب إلى أعلى المدرج زادت احتمالية أن تطور طبيعة ذيلية.

نستطيع الآن ربط آثار حمض الريتينويك بجينات هوكس من خلال اتباع جزيئات حمض الريتينويك أثناء اختراقها أغشية خلايا الظهارة العصبية. ما إن تصبح في الداخل حتى تجد طريقها إلى النواة حيث تربط مستقبلات منتظرة وتفعّلها. تفعل هذه المستقبلات المنشطة جينات هوكس. مستويات حمض الريتينويك المنخفضة،

لا تفعل سوى جينات هوكس منخفضة الرقم (أي جينات هوكس التي تكون فاعلة في الرأس)، وبازدياد تركيز حمض الريتينويك في الخلايا بالاتجاه نحو الذيل، تتفعل جينات هوكس ذات الأرقام الأعلى. لأن جينات هوكس الأعلى رقماً توفر هويات أقرب إلى هوية الذيل المفصصة، فسيكون الأثر المحول لحمض الريتينويك على النسيج العصبي أثراً مذيلاً بشكل واضح، مثلما توقع نيوفكوب. يتفعل كل واحد من جينات هوكس عند عتبة معينة من حمض الريتينويك، لذا فمدرج حمض الريتينويك السلس يصبح مقسماً إلى هويات مقطعة مميزة، كل واحدة منها يحددها التعبير عن جينات هوكس بعينها.

فيتامين آ الموجود في الجزر، على سبيل المثال، ضروري للنظر. يمكن لنقصه خلال الحمل أن يسبب طيفاً من التشوهات الجنينية من جراء خسارة حمض الريتينويك. لكن زيادة حمض الريتينويك هي أيضاً شيء سيئ. يمكن لتعرض الأجنة لمستويات عالية من حمض الريتينويك أن يؤثر سلباً في كثير من العمليات النمائية.

يجب أن يتم التحكم بمستويات حمض الريتينويك بدقة. يمكن حتى لزيادة طفيفة منه أن تكون خطيرة على الأجنة البشرية. اكتشف هذا من قبل شركة روشيه في ستينات القرن العشرين. وجدوا أن حمض الريتينويك هو علاج فعال للزئوان المستفحل، إلا أنه يسبب تشوهات ولادية إذا أعطي للحوامل. هذا ما يعرف بالماسخ، وهو مادة تسبب اضطرابات تشكيلة في الأجنة البشرية. أطلق الدواء مرفقاً بالتحذير من مخاطره تحت اسم أكويوتان (المعروف أيضاً باسم روأكيوتان) في ثمانينات القرن العشرين، لكنه ما زال يوصف في بعض الأحيان للحوامل، الأمر الذي يسبب آلاف التشوهات الولادية، بما في ذلك تشوهات دماغية لا يمكن شفاؤها. في الوقت الحالي أصبح وصف حمض الريتينويك لمعالجة الزئوان مقيداً أكثر بكثير مما كان في السابق.

لسنوات عديدة قام قسم معاهد الصحة الوطنية الأمريكي (إن إي إتش) الذي يتعامل مع علم التشوه الخلقي بدعم كل الأبحاث الأمريكية تقريباً في مجال علم الأعصاب النمائي. ليس لدى الإن إي إتش حتى اللحظة معهد محدد لعلم الأعصاب

النمائي، ولو أن لديه بالفعل معهد صحة الطفل ونمو الإنسان، الذي يدعم في الوقت الحالي معظم الأبحاث في مجال نمو الدماغ.

من الظهر حتى البطن

يخلق تنميط الصفيحة العصبية والأنبوب العصبي على طول المحور الرأسي الذيلي مناطق من الجهاز العصبي أشبه بالفصوص. الآن تأمل الخطوط التي تسير في المحور الآخر على الصفيحة العصبية، تلك التي تقسم كل فص إلى مناطق بدءًا من جانبه الظهري إلى البطني. استعرض العمود الفقري، حيث تتحكم أقسام محددة بمناطق محددة من الجسم. عندما تدوس على شيء حاد بقدمك العارية تقوم عصبونات حسية مسؤولة عن تسجيل الألم المحيطي بإرسال إشارات للنخاع الشوكي من أجل أن يفعل العصبونات الحركية كي تقوم برفع الرجل.

المحاور العصبية الحساسة للألم تدخل الجانب الظهري للأقسام القطنية للنخاع الشوكي، حيث تشكل مشابك عصبية مع العصبونات الحركية المحلية. هذه العصبونات الحركية لديها محاور عصبية تخرج من الجوانب البطنية لهذه الأقسام. يحدث منعكس سحب مشابه عندما تلمس بإصبعك شيئًا ساخنًا للغاية، لكن في هذه الحالة تدخل الأعصاب الحسية وتخرج من الجوانب الظاهرية والباطنية لأقسام الأنبوب العصبي العنقية. وعليه فإن التنميط الفلقي من الرأس (اليدين) إلى الذيل (القدم) يداخله تنظيم من الجانب الظهري (حسي) إلى الجانب البطني (حركي).

العصبونات التي تستشعر الألم واللمس والحرارة تنبثق من الأنبوب العصبي الظهري. في حين تنبثق العصبونات الحركية من الجانب البطني من الأنبوب العصبي. يتبين أن محدثات التخلق التي تعده هذه المناطق الممتدة من الجانب الظهري إلى البطني للأنبوب العصبي (من الظهر إلى البطن) مألوفة لنا. لأنها نفسها الجزيئات التي تساهم في التحفيز العصبي. أقرب ما يكون الجانب الظهري من الأنبوب العصبي إلى الأدمة الخارجية، التي، إذا كنت تتذكر من الفصل الأول، تفرز بروتينًا مخلقًا للعظام (BMP)، في حين يجلس الجانب البطني من الأنبوب العصبي مباشرة على قمة الحبل الظهري، وهو المشتق الرئيسي لمنظم سبيمان ومصدر مضاد

الـBMPs مثل الـNoggin. يخلق هذا مدرج نشاط BMP وفق المحور المتجه من الظهر إلى البطن ومن الأعلى إلى الأسفل، حيث يتخلل نشاط الـBMP هذا كل فلكة من فلكات الأنبوب العصبي.

تم اكتشاف محدثة تخلق ثنائية تعمل بوصفها معاكس تدرج من خلال مجموعة من التجارب العبقرية والطموحة في لب الكيفية التي تصبح الحيوانات من خلالها منمطة. قام كريستيان نوسلاين - فولهارد وإيريك فيشاوس وفريقهما العامل في معهد ماكس بلانك لعلم أحياء النماء في توبنغن في ثمانينات القرن العشرين بإحداث تحولات في كل جين من جينات ذبابة الفاكهة تقريبًا، وذلك بحثًا عن كل الجينات المسؤولة عن تنميط الجسم. اكتشفوا آلاف خطوط الطافرات من الأجنة التي نمت حتى مرحلة ما قبل التفقيس، إلا أنها كانت مشوهة بشكل كبير إلى الدرجة التي لم يمكنها عندها الخروج من علب بيوضها.

بعد ذلك قاموا بإخراج الأجنة الطافرة الصغيرة هذه من علب بيوضها ووضعوها على شرائح مجهر كي تفحص بدقة وتفصيل. ما رآوه كان شاذًا! إذ كان ثمة أجنة ذات رأس أو ذيل في كلتي النهايتين، وأجنة استحال فيها النصف الأمامي لكل فص إلى قسم خلفي، وطاقرات إما لم يكن عندها فصوص أو كان عندها فصوص مكررة، وطاقرات كان لديها عدة تشوهات تنميطية على طول المحور الظهري البطني. اقترنت مئات الجينات الجديدة مع مثل هذه التشوهات التنميطية. أدت الدراسة اللاحقة لهذه الجينات في مختلف الحيوانات إلى توفير مجال علم أحياء النماء، الأمر الذي أدى إلى أن يتشارك نوسلاين - فولهارد وفيشاوس جائزة نوبل لعام 1995 مع إد لويس.

سمي عديد من الجينات المكتشفة من قبل نوسلاين - فولهارد وفيشاوس أثناء بحثهما عن الطافرات النمائية بأسماء التشوهات التي تسببها عندما تتحول، وهذه ممارسة شائعة نوعًا ما في تسمية الجينات. في أجنة متحولة من جراء واحد من الجينات الجديدة كان النصف الناعم أو العاري من كل قسم من اليرقات قد أزيل، ما ترك فقط الأنصاف المشعرة أو الخشنة. عندما أزيل هذا الجنين من علبة بيضته فقد

كان قصيرًا بديئًا وشائكا في كل مكان، ومن هنا سمي بالقنفذ. ما إن استنسخ جين الذبابة حتى قام باحثو علم الأحياء النمائي الذين يعملون على الأسماك والدجاج باستنساخ نسخ فقارية من هذا الجين وسرعان ما أظهروا أن هذه الجينات الشبيهة بالقنفذ تلعب أدوارًا في تنميط جنين الفقاريات. النسخة الفقارية الأساسية عن جين الذبابة تعرف أيضًا بقنفذ سونيك (المسمى على اسم الشخصية المشهورة في ألعاب سيجا).

في أجنة الفقاريات يعمل بروتين قنفذ سونيك بوصفه مضاد تدرج BMP (أي أنه عالٍ في الناحية البطنية وقليل في الناحية الظهرية من الأنبوب العصبي). عندما توضع قطعة من الظهارة العصبية من وسط الأنبوب العصبي الخاص بالدجاج في صفحة بتري ثم يعرض لقنفذ سونيك فإنه يولد عصبونات حركية، أما إذا عرض BMP فإنه ينتج عصبونات حسية.

ثمة مناطق عديدة على طول المحور الظهري البطني في الأنبوب العصبي. تنشأ هذه المناطق من جراء تفسير تدرج BMP وقنفذ سونيك من قبل خلايا الأنبوب العصبي. تم تقدير الكيفية التي ينكسر من خلالها المدرج في مناطق محددة من خلال بحث أظهر أن قنفاذ سونيك تعمل من خلال تنظيم أزواج الجينات بطرق متعكسة. عتبة معينة من قنفذ سونيك تفعل عضوًا في الزوج، في حين ينطفئ العضو الآخر عند العتبة نفسها.

ترمز أزواج الجينات هذه عوامل النسخ التي بالإضافة إلى تفعيل عديد من جينات المصب، يقمع بعضها بعضًا. يجبر هذا القمع المتصالب الخلية على أن تفعل هذا العضو أو ذاك من الزوج، لكنها لا تفعل الاثنين أبدًا. نتيجة لذلك تنتمي الخلايا لهذا النطاق أو ذاك، والحد الفاصل بين النطاقات يكون حادًا لدى عتبة معينة من قنفذ سونيك. أزواج مختلفة من الجينات تستجيب لعتبات مختلفة من قنفذ سونيك، الأمر الذي يؤدي لرسم حدود عدة. وبالتالي يعبر كل نطاق عن تركيبة فريدة من عوامل النسخ التي تنظم الجينات المستهدفة المميزة، والتي تستخدم بعد ذلك لصنع أنواع معينة من الخلايا العصبية.

محدثات التخلق/المورفوجينات

تدرجات الجزيئات كحمض الريتينويك وقنفذ سونيك وBMP والتي تعمل في تدرجات ناشرة لتنمط النسيج تُعرّف باسم محدثات التخلق. أظهر عالم البيولوجيا النمائية لويس وولبرت الذي يعمل في جامعة كوليدج لندن كيف أن تدرج محدثة تخلي واحدة من النوع الذي تصوره تورينغ (راجع الفصل الأول) يمكن استخدامه لتنميط حيوان في طور النمو. نظر وولبرت في حالة تنتج فيها منطقة واحدة من الجنين محدثة تخلق. هذه المنطقة هي «المصدر» تنتشر بعد ذلك محدثة التخلق الفعالة خلال النسيج، إلا أن المحيد الذي يحيد محدثة التخلق يفرز من منطقة أخرى في الجنين، هذه المنطقة هي «التصريف». يقود هذا الترتيب إلى مستوى عالٍ من محدثة التخلق قرب المصدر ومستوى منخفض قرب التصريف. بين الطرفين ثمة تدرج من المورفوجين. استخدم وولبرت هذا المفهوم لشرح كيف يمكن استخدام التدرجات كهذه لخلق التناسبات القياسية والأحجام والأشكال والتوجهات والترتيبات الخاصة بنظم الأعضاء في الجسم. المجاز الذي اختاره كان الثلاثي الألوان - العلم الفرنسي ذو الأزرق والأبيض والأحمر.

كان مصدر المورفوجين على الجانب الأيسر لدى الأزرق، ومصرفه على الجانب الأيمن لدى الأحمر. بالتحرك من طرف العلم الأيسر للأيمن يخف تركيز المورفوجين. الآن تخيل أن العلم مليء بالخلايا التي تستطيع استشعار تركيز المورفوجين. عندما تستشعر تركيزاً أعلى من عتبة معينة تقوم بتفعيل الجين «الأزرق»، وتحت هذه العتبة لكن فوق عتبة أخفض تقوم بتفعيل الجين «الأبيض»، في حين أن الجين «الأحمر» يفعل في الحالة التلقائية التي يكون فيها مستوى المورفوجين تحت عتبة تفعيل أي من الجينين الأزرق أو الأبيض. ما دام ثمة مصدر ومصرف، فاعلان عند الحافتين وتدرج متجانس بينهما، فسيكون من شأن خلايا العلم أن تحتفظ بتناسبات الأزرق - الأبيض - الأحمر الخاصة بها أكان العلم كبيراً أم صغيراً.

بنمو الجنين وازدياد الأنبوب العصبي حجماً وطولاً تنشأ مصادر ومصارف مورفوجينات جديدة كي تنمط الجهاز العصبي، فعلى سبيل المثال: يُصنع قنفذ

سونيك أول ما يصنع من قبل القردود الذي يقع أسفل الخط الناصف البطني للأنبوب العصبي. وعليه تكون هذه المنطقة من الأنبوب العصبي معرضة لأعلى مستويات القنفذ العصبي. على نحو مشابه يكون الجانب الأكثر ظهرياً من الأنبوب العصبي معرضاً لأعلى مستويات BMP، والتي تُصنع من الأدمة الخارجية المتوضعة فوقها. نتيجة لهذه التعرضات يشرع الجانب الأكثر ظهرياً من الأنبوب العصبي بالتعبير عن BMP، والجانب الأكثر بطنيّ منه بالتعبير عن قنفذ سونيك. بنمو الجنين تصبح المصادر الأصلية لمحدثات التخلق هذه (الحبل الظهري/القردود والأدمة الخارجية) أبعد على نحو مظهر من الأنبوب العصبي، فتصبح مراكز الإشارة الجديدة ذات دور أهم.

مكان اتصال الدماغ الأوسط بالدماغ المؤخر هو مركزٌ محلي مهم آخر لإصدار الإشارة في الأنبوب العصبي النامي. هذا الاتصال الذي يحدث في واحدة من أولى المنخنقات في الأنبوب العصبي يصنع مورفوجينات ذات تأثيرات تنظيمية على تشكيل مناطق الدماغ المجاور. إذا تم نقل قطع صغيرة من هذه المنطقة المجاورة الخاصة بجنين الدجاج إلى منطقة الدماغ المقدم لجنين آخر فسينشأ مخيخٌ إضافي من الخلايا المضيفة على جانب من الغرسة، ودماغٌ أوسطٌ إضافي من الخلايا المضيفة على الجانب الآخر من الغرسة.

بعبارة أخرى: هذه القطعة الصغيرة من النسيج العصبي قادرة على تنظيم مناطق الدماغ من حولها، على الأرجح من خلال إفراز واحد أو أكثر من المورفوجينات. واحدٌ من المورفوجينات الأساسية الذي تفرزها خلايا الدماغ الخاصة بالمنطقة المتشكلة من تجاور الدماغين الأوسط والمؤخر هو بروتين محدود الإفراز معروف باسم Wnt (ويلفّظ «وينت»). اكتُشف وينت أساساً من خلال البحث لماذا تسبب بعض الفيروسات السرطانَ (تدعى «فيروسات ورمية»).

في عام 1983 كان روويل نوسة وهارولد فارموس يتحريان فيروساً مسبباً لسرطان الثدي عند الفئران. وجدوا أن الفيروس عندما يصيب الخلايا فإنه يصنع نسخة من الحمض النووي الخاص به، وغالباً ما «تقفز» هذه النسخة إلى الدي إن أي

الخاص بالخلية المضيفة. بحث نوسة وفارموس عن مناطق الحمض النووي التي حدث فيها هذا الاندماج وقاد إلى السرطان، وسموا أولى مناطق الاندماج التي وجدوها بـ«int - 1». خمنوا أن اندماج الحمض النووي الفيروسي في موضع int - 1 عزز التعبير عن جين قريب مسبب للسرطان. كانوا محقين.

تبين أن الجين الذي بقرب int - 1 مشابه لبروتين مفرز تم التعرف عليه أساساً بوصفه مسؤولاً عن خط طافر من ذبابة الفاكهة ليس لدى أفرادها أجنحة. سقي الجين في الذباب (لا بد أنك حذرت) بعديم الأجنحة، وهكذا فقد سمي جين int - 1 بـWnt1. لدى البشر قرابة 20 جيناً مميزاً من جينات Wnt. عندما يحذف جين Wnt1 لدى الفئران فلن يمكن لها أن تخسر جناحيها بطبيعة الحال، إلا أنها ستخسر القسم الأعظم من دماغها الأوسط ومخيخها. يجابه Wnt1 المفرز في منطقة اتصال الدماغ الأوسط بالمؤخر بجزيئات مضادة لـWnt1، وسميت، تبعاً للتشوهات التي شوهدت عندما لا تؤدي وظيفتها على النحو الصحيح، بأسماء مزخرفة من قبيل «سيريبيروس» نسبةً إلى كلب الأساطير اليونانية مثلث الرؤوس، والذي يمنع الأحياء من دخول باب العالم السفلي؛ و«ديكوبف»، الكلمة التي تعني في الألمانية «سميك الرأس» أو «عنيد». إنتاج Wnt1 وإفرازه في الحد المتشكل من اتصال الدماغ الأوسط بالمؤخر، وإنتاج مضادات Wnt1 في نهاية الأنبوب العصبي الأمامية أو المنقارية يخلقان مصدرًا ومصرفًا لهذه المورفوجين القوي وبذا يُخلق تدرج مورفوجيني/تخلقي قوي يساعد في تنميط مقدم الدماغ.

النتيجة الكلية لكل هذه المصادر والمصارف على المحور الرأسي الذيلي وعلى المحور الظهري البطني، إضافةً إلى مصادر ومصارف المورفوجين المحلية الجديدة هي تقسيم الأنبوب العصبي إلى مجموعات خلايا جذعية عصبية ذات هويات مناطقية محددة. التشابه الملفت بين الذباب والفئران في الطريقة التي تنظم من خلالها المورفوجينات على المحورين الرأسي الذيلي والظهري البطني عوامل نسخ محددة لدى عتبات محددة من هذه المورفوجينات تشير إلى أن خاصيات تنميط الدماغ هذه هي خاصيات موهلة في القدم من الناحية التطورية. لعل الحشرات والفقاريات ورثت مخطط البناء الخاص بها من سلف مشترك كان قد اعتمد آليات

كي يفهم هذه الفكرة حقّ الفهم قام ديتليف آريندت في مختبرات البيولوجيا الجزيئية الأوروبية في هايدلبرغ بدراسة الجهاز العصبي الخاص بدودة بحرية تدعى بلاتينيرائيس. هذه الديدان متعددة الأشواك عبارة عن حيوانات مفصصة يتمتع كل فض منها بجوز من الملحقات الحادة. يُرجع سجل المستحاثات أصل مجموعة الديدان هذه إلى عهد قريب من بداية العصر الكمبري، أي إلى قبل ما يقارب 515 مليون عامًا من الآن، وإلى غصن من شجرة التطور يسبق نشوء الفقاريات. تحتفظ البلاتينيرائيس بشبه تشكلي قوي لهذه المستحاثات الأولى، ما يشير إلى أن الممثلين المعاصرين يحتفظون بعدد من خاصيات أسلافهم القدماء. الجهاز العصبي الخاص بالبلاتينيرائيس هو عبارة عن حبل عصبي مفصص ممتد على امتداد الجسم ومجهز بدماع وأعضاء حسية كالعينين في الرأس.

بين آريندت وزملاؤه أن أجنة البلاتينيرائيس لديها نظائر جينية عديدة لذات الجينات المنظمة التي اكتشفت أول ما اكتشفت في ذبابة الفواكه من قبل نوسلاين - فولهارد وفيشاوس، وهذه الجينات تعمل على تنميط الجهاز العصبي. أنها لفكرة موقظة أن يقود برنامج قديم خاض بتنميط الجهاز العصبي إلى تطوير مختلف المناطق في الدماغ وتكليفها بوظائف محددة محفوظة في مواقع نسبية متشابهة في أدمغة كائنات متباينة تباين الذباب والبشر.

معظم المسارات النمائية المناقشة في هذا الفصل وغيره من الفصول هي مسارات أزلية استخدمت مرارا وتكرارا لغايات متشابهة في حيوانات مختلفة. لكن مما يستحق الذكر مجددا هو أن، وكما الحال بالنسبة لجينات هوكس، عديد من المورفوجينات التي استخدمت في تنميط الدماغ قد أعيد تصميم الغاية منها لعمل أشياء جديدة بتطور الدماغ. فعلى سبيل المثال: قد تعلمنا في الفصل الأول أنه أثناء التحفيز العصبي تدفع BMP خلايا الأديم الظاهر لتصبح بشروية بدل أن تصبح عصبية، لكننا كنا قد تعلمنا في هذا الفصل أن BMP سرعان ما تغير الغاية منها كي تنمط الأنبوب العصبي الظهري دون أن تسبب تحوله إلى أدمة خارجية.

في مرحلة لاحقة يعاد استخدام BMP1 كي يساعد على تجزئ المناطق الأخرى من الدماغ. يُستخدم Wnt في تنميط الدماغ إلى مناطق مختلفة، لكنه يستخدم أيضًا في تعزيز نمو النسيج. هذا بالفعل السبب الكامن وراء اكتشافه في بادئ الأمر بوصفه جينًا سرطانيًا. يتولد الانطباع لدى المرء أن بناء مختلف المتعضيات أشبه بعزف رحمانينوف أو بيتهوفن أو رقصة البوجي ووجي على البيانو باستخدام المفاتيح نفسها بطرائق وتوليفات مختلفة. فلا حاجة لجينات جديدة لعمل بنى جديدة.

العيون

دعونا نبحث في أصل جزء محدد جدًا من النظام العصبي، أي الشبكتين الخاصتين بعينينا، من خلال التجرو على النظر في الحياة الجنينية الخاصة بالسايكلوب العملاق ذي العين الواحدة، بوليفيموس، الذي أسكره أوديسوس قبل أن يدفع وتذا مدبًا في عينه الوحيدة في منتصف وجهه. كان بوليفيموس واحدًا من عدة سايكلوبات خرافية ترعى الأغنام في صقلية. في عام 1957 في عالم إيداهو المفرق في الواقعية عثر المزارعون على حالات كثيرة من الحملان السايكلوبية المولودة بعين واحدة في منتصف الجبهة. بمساعدة وزارة الزراعة وُجد أن المذنب هو مادة كيميائية تفرزها بشكل طبيعي زهرة زنبق ذرة كاليفورنيا (فيراتروم كاليفورنيكوم) التي كانت النعجات الحوامل تأكلها أحيانًا أثناء الرعي. سميت المادة الكيميائية بـ «السيكلوبامين» لأسباب واضحة، ولم تعرف آليات عملها لعقود عديدة. لكن ما إن اكتُشف قنفذ سونيك وتأثيراته التخلقية، حتى أمكن اكتشاف أن عمل السيكلوبامين الرئيس هو منع إشارات قنفذ سونيك.

في أجنة النعجة الحامل، كحال جميع الفقاريات، تنشأ العينان من نطاق وحيد يُعرف بـ «حقل العين» الذي يتوضع في مقدمة ومنتصف الصفيحة العصبية. بالتفاف الصفيحة العصبية كي تشكل أنبوتًا، يبدأ انتفاخان بطنيان بالظهور في منطقة الدماغ المقدم. هذان الانتفاخان، أو هذان الجناحان الأيسر والأيمن لحقل العين الوحيد هذا، يصبحان برعمي العينين اليسرى واليمنى. انقسام حقل العين الوحيد إلى هذين

الانتفاخين رهين بإفراز قنفذ سونيك في الخط الناصف. في حالة بوليفيموس، عندما كان جنينا، لم ينقسم حقل العين لربما بسبب طفرة في مسار إشارات قنفذ سونيك أو لعل نظام أم بوليفيموس الغذائي اشتمل على السايكلوبامين، والنتيجة كانت التصقلب. معظم هذه الحالات لدى الإنسان تكون غير قادرة على الحياة.

تبدأ عينا الطفل الجميلتين بالتشكل في حقل العينين المفرد هذا، والذي كانت قد حددته عوامل نسخ من شأنها أن تحدد الطبيعة الجوهريّة للعين. إذا كان ثمة موجة لنمو العين وتطورها فلا بد أن الجين المدعو Pax6 منافس قوي. إذا تحولت كلتا نسختي Pax6 في جنين الفأر فسيولد بلا عيين. أظهرت جميع الاختبارات إلى الآن أن جين Pax6 يُفَعِّل في حقل العين الخاص بجميع الفقاريات. هذا البروتين محفوظ بشكل جيد في الثدييات. فنسخة الفأر على سبيل المثال مطابقة لنسخة الإنسان. كم أن Pax6 محفوظ على نحو فائق شكل صدمة لمجتمع علماء البيولوجيا النمائية عندما اكتشف من قبل مجموعة والتر جهرينغ في 1994 أن متحولة ذبابة الفاكهة المدعوة «عديمة الأعين» والمعروفة من عشرينات القرن العشرين لأنها (كما فطنت) ليس لديها أعين، لديها طفرة في نسخة الذبابة من جين Pax6.

تم إيضاح درجة الحفظ العالية التي تتمتع بها وظيفة جين Pax6 على نحو مبهر من خلال تجارب نقل الجين. أظهرت هذه التجارب أن جين Pax6 يمكن أن يعوض عن نسخة الجين الخاصة بالذبابة فينقذ ذبابات الفاكهة التي لولاه كانت ستكون طافرات ذبابات عديمة الأعين. كانت هذه الخلاصة مذهلة للغاية، لأن علماء الأحياء حتى ذلك الزمن كانوا يفترضون أن عيون الحشرات المركبة تطورت بطريقة مستقلة تمامًا عن أعين الفقاريات الأشبه بالكاميرا. نظرًا إلى تنوعها الهائل كان يُعتقد بالفعل أن الأعين قد تكون تطورت على نحو مستقل لما يقارب الأربعين مرة في عالم الحيوان. الآن على أية حال، يُعتقد أن الأعين البسيطة قد تكون تطورت لمرة واحدة ومن ثم تنوعت في أشكال شتى.

لا يلزم سوى المجموعة الصحيحة من عوامل النسخ لتفعيل كل الجينات اللازمة

لتحويل النسيج إلى أعين. لدى الذباب عديد من الجينات الأخرى التي إذا تحولت فستؤدي إلى فشل نموّ الأعين. ليس فقط «بلا أعين» بل جينات ذات أسماء من قبيل «توأم عديمة الأعين» و«العين ذهبت» و«الأعين غائبة» و«سيني أوكيوليس» (التي تعني في اللاتينية «بلا أعين»). جينات العين هذه ترمّز عوامل النسخ، وكثيرٌ منها يفعل بعضها بعضًا، مشكلين بذلك مسارًا جزيئيًا ذاتي التنظيم غايته تفعيل كل الجينات التي تصنع العين. لأن شبكة الجينات يفعل بعضها بعضًا فسيمكن لنشاط أي منها تقريبًا أن يطلق عمل الشبكة بأكملها. ظهر واحدٌ من أكثر تجليات هذه الحقيقة دراماتيكية عندما تعمد مخبر جيهرينغ أن يوجه جين Pax6 ليكون فعالًا في مناطق من الذبابة النامية كقرن الاستشعار والأرجل والأجنحة والأعضاء التناسلية.

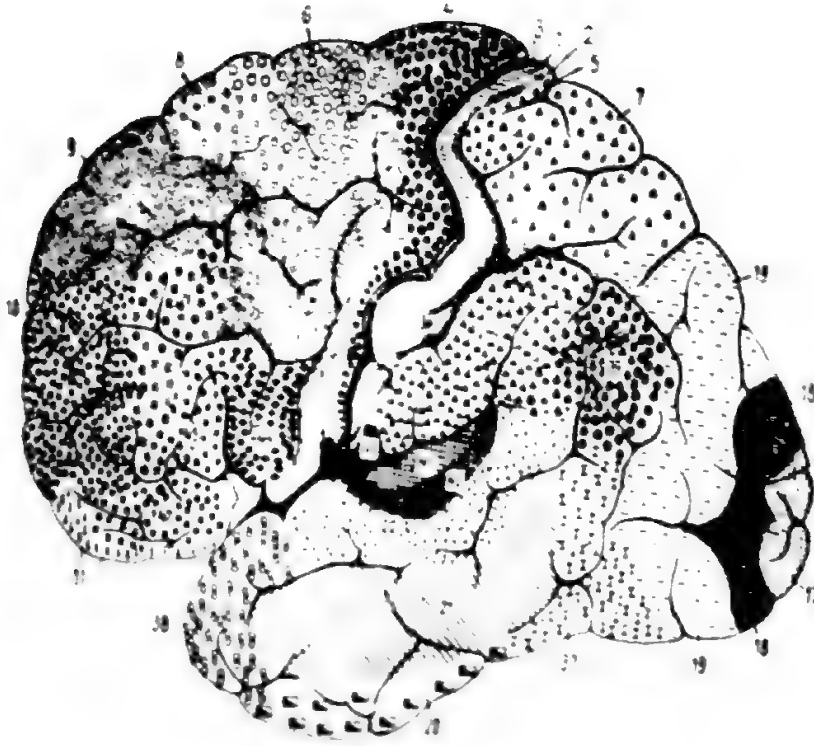
كانت النتيجة عبارة عن ذبابة تحولت فيها كل هذه الملحقات إلى أعين. تخيل ذبابةً بخمس عشرة عينًا في كل أنحاء جسدها لكن دون أرجل أو أجنحة أو قرون استشعار أو أعضاء تناسلية! على نحوٍ مشابه، يمكن للنسخ الضفدعية من جينات نطاق العين هذه، إذا ما فعلت مخبريًا في مناطق مختلفة من جنين الضفدع، أن تسبب نموّ عينٍ إضافية حتى في البطن أو منطقة الذيل! 20

نطاق العين في الصفيحة العصبية الخاصة بالفقاريات، شأنها في ذلك شأن المناطق الأخرى بالدماغ، ينشأ لأنه تمامًا في المكان الصحيح ضمن التدرج التخلقي الذي ينمط الأنبوب العصبي ليفعل كل عوامل النسخ الضرورية مثل Pax6. أخذت معرفة الإشارات التخلقية والمنظمات الرئيسة المنخرطة في صنع الأعين تتيح للعلماء والأطباء المعاصرين إمكانية توليد نسيج شبكية من الخلايا الجذعية المأخوذة من جنين الإنسان والمزروعة في طبق زرع. من خلال هذه الطريقة يمكننا توليد أنماط خلايا يمكن الإفادة منها في إصلاح الشبكيات. باستخدام الخلايا الجذعية المأخوذة من المرضى، صار من الممكن للباحثين في العصر الحالي أن يصنعوا خلايا شبكية، كالعصي والمخاريط، مطابقة جينيًا لخلايا المريض الخاصة بغية عمل الاختبارات الطبية أو الاستبدال المحتمل.

مناطق القشرة الدماغية

في عام 1909 قام عالم الأعصاب كورينيان برودمان الذي كان يعمل في مختبر علم بيولوجيا الأعصاب في جامعة برلين بالتعرف على عشرات المناطق المميزة في القشرة الدماغية في عديد من الثدييات. قام بهذا من خلال النظر إلى أقسام من القشرة الدماغية تحت المجهر وملاحظة خصائصها النسيجية/الهستولوجية (على سبيل المثال: ترتيب مختلف أنماط العصبونات في مختلف طبقات القشرة الدماغية وأعدادها). وجد برودمان 52 منطقة متميزة هستولوجيًا في القشرة الدماغية. عديد من هذه المناطق المعروفة حاليًا بمناطق برودمان توافق قطاعات تعالج أنواعًا معينة من المعلومات (الرسم 2.4). فعلى سبيل المثال: منطقة برودمان 1 هي منطقة القشرة الحسية الجسدية، والمنطقة 17 هي القشرة البصرية والمنطقة 22 هي القشرة السمعية.

على الرغم من أن مخطط برودمان قد صمد عبر السنين على نحو لافت، إلا أننا صرنا الآن نعلم يقينًا أن ثمة في القشرة مناطق وظيفية متميزة أكثر بكثير مما رآه برودمان بذاته (انظر الفصل 9). كل منطقة لديها معماريتها وتنظيمها ووظيفيتها ومدخلاتها ومخارجاتها الخاصة بها من وإلى مناطق الدماغ الأخرى. أحيانًا تكون الحدود بين بعض هذه المناطق تدريجية وأحيانًا حادة، وعديد من هذه المناطق وحدودها يمكن رؤيتها في أدمغة الأجنة البشرية في الأثلوث الثاني.



الرسم 2.4. مناطق برودمان في القشرة الدماغية البشرية. منظر جانبي للقشرة الدماغية اليسرى.

لدى قرود ماكاك عديد من مناطق القشرة الدماغية التي عند البشر، والمرتبة بطريقة مشابهة عبرها، ولو أن قشرتها الدماغية أصغر بعشر مرات من قشرتنا، حتى الفئران لديها نفس المناطق القشرية المرتبة سطحياً بالطريقة العامة ذاتها. يشير هذا إلى أن المناطق القشرية هذه تنمو وفق آليات مشتركة (كالتدرج الخلقي) الذي يؤسس حدوداً لأنشطة الجينات، التي بدورها تبرز الخصائص التي تميز منطقة قشرية عن غيرها. يشير العمل مع الفئران ضمناً وبصورة قوية إلى وجود عدة مراكز تنميط وإشارة محلية في القشرة الدماغية الناشئة. فإحدى المورفوجينات/محدثات التخلق على سبيل المثال، واسمه «عامل نمو الأرومة الليفية» (FGF) عادةً ما ينتج في الحافة الأمامية من القشرة الدماغية النامية. إذا أُعطي مزيد من FGF مخبرياً للجزء الأمامي من دماغ الفأر أثناء بداية التطور القشري فستتضخم المناطق القشرية في مقدمة الدماغ، كالقشرة الحركية، مزيجاً بالتالي مناطق مثل باحة الإحساس بالجسد (التي عادةً ما تكون قرب منتصف القشرة الدماغية) إلى الخلف، فتتضغط مناطق في مؤخر الدماغ كالقشرة البصرية.

إذا وضع مصدر الـ FGF مخبريًا في مؤخرة الدماغ بحيث يصبح للحيوان تدرجين أحدهما قادم من الأمام والثاني من الخلف، فسيصبح لعدد من المناطق القشرية نسخة مطابقة. سيوجد في هذه الحالة باحتين حركيتين وباحتي إحساس بالجسد، في حين ستزاح القشرة البصرية التي عادةً ما تكون في مؤخرة القشرة إلى المنتصف بعد أن أبعدت من الأمام ومن الخلف.

إذا رُسمت الحدود بين المناطق والنطاقات في نقطة زمنية ما، فمن المرجح أن تقود مثل هذه التنويعات في شكل التدرج في ذلك الوقت إلى تغيرات أكبر في حجم المنطقة وموقعها أكثر مما يحدث في العادة بين المناطق. وعلى الرغم من أن الخلايا تستخدم تشكيلةً من الآليات لتحذ من هذه التغيرات، كمكاملة الإشارات عبر الزمن بدلًا من اتخاذ قرارات اعتمادًا على لقطات خاطفة من المدرج، فستظل الأماكن الدقيقة لالتقاء الحدود تختلف قليلًا بين الأفراد بصورة تكاد تكون أكيدة. أشكال المناطق القشرية وأحجامها الدقيقة هي بالفعل متنوعة ويمكن استخدامها لتمييز البشر واحدهم عن الآخر (الفصل 8).

التغير والتنوع هو مفتاح أساسي في نظرية التطور وإنه لمن المفيد أن يُنظر في القشرة الدماغية في هذا السياق. من المعروف أنَّ الأحجام النسبية لمناطق القشرة الدماغية تختلف بين الثدييات. فالقشرة الدماغية للقنفذ (الحيوان الثديي، وليس المورفوجين!) هي واحدة من أكثرها بدائيةً بين الثدييات. قدرة الإبصار لدى القنفاذ ضعيفة، فكمية القشرة الدماغية المخصصة عندها للرؤية قليلة نسبيًا ولديها بضعة نطاقات فقط في قشرتها الدماغية لتفسير الإشارات المرئية.

على النقيض من ذلك، تكون الرئيسات كالبشر وقردة الماكاك ثدييات بصرية بشكل كبير، وتحتوي قشرتنا الدماغية على أكثر من 30 نطاقًا إبصاريًا. تكون هذه المناطق موألفة على نحو تفاضلي لتستقبل مختلف أوجه المشهد: الحركة واللون والمسافة والسياق وهلم جرا. فعلى سبيل المثال: تعرف الوطاويط طريقها وتصيد باستخدام تحديد الموقع من خلال الأمواج الصوتية، أي من خلال سماع صدى صرخاتها الحاذ. لديهم منطقة كبيرة نسبيًا من القشرة الدماغية مكرسة للسمع بالإضافة لعدة

مناطق قشرية تُعنى تحديدًا بمعالجة مختلف جوانب الصدى. تستكشف حيوانات الراكون العالم بيديها، والفئران والجردان تستخدم شواربها، وكمية القشرة الدماغية المخصصة لهذه المدخلات الحسية الجسدية متضخمة نسبيًا في هذه الحيوانات. هذه الاختلافات في النطاقات القشرية ليست نتيجة لخبرات حسية تتلو الولادة، بل نتيجة للتطور والنمو. ما تزال الآليات المفضية لهذه التغيرات غير مستكشفة نسبيًا، لكن من المنطقي القول: إن التدرجات التخلقية وعوامل النسخ المناقشة في هذا الفصل تساهم في رسم الحدود بين نطاقات القشرة الدماغية هذه.

بمرور شهرٍ من الحمل تكون الصفيحة العصبية لدى الإنسان قد لفت نفسها في أنبوب. الأنبوب العصبي هذا قد أصبح منمطًا على طول محوريه الرأسي الذيلي والظهري البطني بطريقةٍ أمكن من خلالها تحديد الأصل الجنيني الخاص بمختلف أقسام الجهاز العصبي المركزي لدى الإنسان البالغ من خلال موضوعة الإحداثيات المكانية على الأنبوب العصبي. تشتمل آليات التنميط على تدرجات إشارات انتشارية تدعى «محدثة التخلق/المورفوجين» والتي تنشط لدى عتباتٍ محددة كي تفعل أو تقمع جيناتٍ من شأنها أن ترمز عوامل النسخ. تتحول التدرجات الملساء إلى حدودٍ حادة تفصل مختلف مناطق الدماغ. بنمو الدماغ تبرز مراكز إشارات محلية جديدة فتخلق تدرجاتٍ جديدة من شأنها أن تقسم ما هو مقسم من الدماغ إلى مرقعة من المناطق المتمايضة. الإطار المفاهيمي هذا ينطبق على الفقاريات واللافقاريات، إذ كان قد تطور في أسلافنا المشتركين.

بالفعل تم حفظ كثير من المنطق الجزيئي الخاص بتوليد أقسام محددة من الجهاز العصبي عبر مئات الملايين من سنين التطور. التغير في مدروجات المورفوجين إضافةً إلى إعادة ضبط عوامل النسخ التي هي تنظمها تقدم أدلةً على تطور اختصاصات الدماغ في مختلف الأنواع. في حين يقسم الدماغ وتقسّم تقسيماته إلى مناطق عديدة، فإنه ينمو أيضًا بمعدل مهول. سرعان ما ستكون عشرات مليارات العصبونات. يستكشف الفصل الثالث كيف تصل الخلايا الجذعية العصبية إلى هذا العدد الهائل.

التزايد

الذي نتعلم من خلاله كيف ينتج العدد المتزايد من الخلايا الجذعية العصبية دماغًا بالحجم الصحيح والمقاسات المطلوبة، وننظر إذا ما كان دماغ الإنسان الراشد يحتوي على أية خلايا جذعية عصبية.

التزايد

خلال الأسابيع الأربعة الأولى من الحمل يكون لدى الجنين البشري ما تعدادة آلافًا من الخلايا الجذعية العصبية. يكون الأنبوب العصبي مكتظًا بهم وهم يتزايدون بسرعة. عدد العصبونات في دماغ المولود الصحيح 100 مليار عصبون، لذا فالتكاثر مطلوب. باقتراب الولادة يتباطأ النمو لأن أعدادًا أكبر فأكبر من هذه الخلايا تتحول إلى عصبونات - والتي لا تنقسم. لدى الولادة يكون إنتاج العصبونات قد اكتمل في كل منطقة من مناطق الدماغ تقريبًا. كيف يحدث هذا؟ كيف يُضبط نمو الدماغ بكل مناطقه بمثل هذه الدقة؟ وما الذي يمكن له أن يسير على ما لا يُرام.

أول ما تنشأ، تبدأ الخلايا الجذعية العصبية بالانقسام لتنتج كل واحدة منها خليتين جذعيتين عصبيتين بكل انقسام. يقود هذا النمط التكاثري التناظري من الانقسام إلى زيادة أسية في أعداد الخلايا الجذعية العصبية. يقدر أن دماغ جنين الإنسان، لدى اقتراب نهاية الأثلوث الأول من الحمل، ينتج 15 مليون خلية في الساعة. في الأثلوث الثاني تغير عديد من الخلايا الجذعية العصبية نمط انقسامها. في النمط اللاتناظري الجديد هذا تنتج الخلية الجذعية العصبية، عندما تنقسم، خلية ابنة تظل كأُمها خلية جذعية عصبية، وابنة ثانية مختلفة تتحول إما إلى عصبون على الفور وإما إلى خلية سلفية ثانوية تنقسم لعدد محدود جدًا من المرات قبل أن تنتج تجمعًا صغيرًا من العصبونات. بازدياد عدد الخلايا الجذعية العصبية التي تتحول إلى نمط الانقسام اللاتناظري هذا، تصبح زيادة أعداد الخلايا خطية أكثر منها أسية.

في الأثلوث الثالث تغير الخلايا الجذعية العصبية نمط انقسامها من جديد. الآن غالبًا ما تنقسم لتنتج ابنتين، ككلاهما عبارة عن خلية عصبية لن تنقسم أبدًا مرة أخرى، فيبدأ إنتاج الخلايا العصبية بالتناقص. ما إن تفرغ آخر خلية عصبية من الانقسام حتى يكتمل التزايد العصبي. لدى الولادة تكون الزيادة في أعداد الخلايا العصبية معدومة عمليًا.

على الرغم من أن رأس المولود الجديد يحتوي على دماغٍ مشتملٍ لكل العصبونات التي سيحظى بها يومًا ما، فإن حجم دماغ المولود حديثًا يبلغ قرابة ثلث حجم دماغ الراشد فقط. تلزم ست سنوات أخرى أو حتى سبع قبل أن تصل الأدمغة البشرية إلى حجم يكاد يعادل حجم دماغ الراشد. إذا كانت كل العصبونات موجودة أساسًا منذ الولادة فمن المسؤول عن مضاعفة حجم الدماغ ثلاث مرات أثناء الطفولة؟

بعض من هذه الزيادة في الحجم مردها إلى أن العصبونات الفتية تكبر بعد الولادة، إذ أنها تستمر في النمو ما دامت ترسل التغصنات وتنشئ اتصالات جديدة. لكن لعل العامل الأكبر في نمو الدماغ بعد الولادة هو أن الخلايا اللاعصبية في الدماغ، المعروفة بالخلايا الدبقية يستمر توليدها بعد الولادة. أحد أنماط الخلايا الدبقية، الدبقية قليلة التغصن، تصنع المادة البيضاء في الدماغ. الخلايا الدبقية قليلة التغصن تغلف محاور العصبونات بعدة طبقات من الأغشية الغنية بالليبيد، التي تضرب إلى البياض عندما ترتض بكثافة. يسمى هذا التغليف «مَيَالين» وهو يخدم غاية عزل المحاور العصبية من تسرب التيار الكهربائي، الأمر الذي يسمح للتدفعات العصبية بالسفر أسرع وإلى مسافات أبعد.

تشكل المادة البيضاء قرابة 40 % من كتلة دماغ الإنسان الراشد ويتولد معظمها بعد الولادة. نمط رئيس ثانٍ من الخلايا الدبقية في دماغ الراشد هو الخلية النجمية. بعد العصبونات، تشكل الخلايا النجمية نمط الخلايا الأكثر عددًا في الدماغ. تقوم الخلايا النجمية بعدد من الوظائف، فهي تقدم مسربًا بين الدم المرسل إلى الدماغ وبين العصبونات التي تستخدم مغذياته وأكسجينه، وتؤمن بيئةً شارديةً مثاليةً

للإشارات الكهربائية، وتساهم في تشكيل الصلات المشبكية بين العصبونات وصيانتها (انظر الفصل السادس)، وتدعم وظيفة الدماغ بالمجمل.

عدد العصبونات في الدماغ هو نتاج عدد جولات الانقسام التي يمكن للخلية الجذعية العصبية أن تخوضها. جولات أكثر للانقسام تنتج عصبونات أكثر، لكن يلزم وقت أطول لمثل هذه المسارات كي تحدث. يلزم الجنين البشري قرابة الأربعة أشهر لتوليد 25 مليار عصبوناً من القشرة الدماغية، في حين يولد جنين قرد الماكاك 1,5 مليار عصبوناً اللازمين لقشرته الدماغية في شهرين، أما قشرة دماغ صغير الفأر المكونة مما لا يزيد على 15 مليون عصبوناً فتتولد في عشرة أيام لا أكثر. لتراصف الخلايا الجذعية العصبية جنباً إلى جنب واتصال كل واحدة منها بالسطح الداخلي والخارجي للظهارة العصبية، فإن المساحة السطحية للظهارة العصبية تتضاعف مع كل انقسام.

وعليه لا يلزم سوى ثلاث جولات أخرى من جولات الانقسام الخلوي لضرب المساحة السطحية للقشرة الدماغية بثمانية. ما إن تنتهي هذه الخلايا من انقساماتها التزايدية المتناظرة، حتى تخوض جولات من الانقسامات الخلوية غير المتناظرة والتي تسهم في السمك المتزايد للقشرة الدماغية. من بين الخلايا الجذعية العصبية القشرية لهذه الأنواع الثلاثة فإن تلك الخاصة بالإنسان تخوض العدد الأعلى من جولات الانقسام التناظري وكذلك العدد الأعلى من جولات الانقسام غير التناظري. من العوامل التي تميز الخلايا الجذعية العصبية للرئيسات عن تلك العائدة للفئران تتصل بالبنات «الأخرى» للانقسامات غير المتناظرة، أي بالخلايا السلفية الثانوية. إما أن تصبح هذه البنات الأخريات لدى دماغ الفأر عصبونات على الفور وإما تنقسم مرةً إضافيةً واحدةً فقط فتولد عصبونين. قد تنقسم الخلايا السلفية الثانوية لدى الإنسان والقردة عدة مرات أخرى قبل أن يتحول نتاجها إلى عصبونات.

الشخص المحب للاطلاع قد يسأل إذا ما وُضعت خلية جذعية عصبية من فأر في قشرة دماغية بشرية في طور النمو وبالتالي عُرضت للمغذيات والعوامل الأخرى المتوفرة فيها فهل ستتكاثر على نحو أشبه بالخلية الجذعية القشرية العائدة

للإنسان؟ قام ريك ليفيسي بتجربة مشابهة في جامعة كامبريدج في عام 2016. بدلاً من تجميع الخلايا من أجنة الحيوانات، قام ليفيسي بصنع خلايا جذعية عصبية قشرية من خطوط خلايا شمولية الوسع (انظر الفصل الأول). بعد ذلك قام ليفيس وزملاؤه بمقارنة سلالات الخلايا الجذعية القشرية المولدة بهذه الطريقة من الإنسان ومن السعدان الأمريكي الصغير ومن الفأر بعد أن وُضعت في شروط الزرع نفسها.

كانت النتيجة واضحة: ظلت خلايا الإنسان الجذعية القشرية في حالة تكاثر لوقت أطول وخاضت عددًا أكبر من جولات الانقسام وبالتالي صنعت العدد الأكبر من مستنسخات العصبونات. خلايا السعدان الجذعية القشرية انقسمت مرات أقل وصنعت مستنسخات أقل، في حين كان العدد الأقل من مرات الانقسام ومن عدد المستنسخات من نصيب الخلايا الجذعية المأخوذة من قشرة دماغ الفأر. حتى عندما أُدخِلَت خلايا القرد الجذعية بين خلايا الإنسان الجذعية فقد صنعت خلايا القرد الجذعية مستنسخات ذات حجم مكافئ لمستنسخات خلايا القرد، وظلت خلايا الإنسان الجذعية تنتج مستنسخات تكافئ في الحجم المستنسخات التي تنتجها الخلايا الجذعية البشرية في المعتاد. تشير هذه النتيجة إلى أن الخلايا الجذعية القشرية الدماغية هذه مبرمجة على نحو متواصل على أن تتكاثر بطريقة خاصة بالنوع. يبدو أن الخلايا الجذعية الخاصة بخلايا القشرة الدماغية «تعرف» أنها تعود لفأر أو لسعدان أو لإنسان.

تكمل هذه الدراسات تلك التي قام بها عالم الأجنة المخبري فيكتور توييتي في جامعة ستانفورد في أواخر ثلاثينات القرن العشرين. أثار توييتي مخيلتي العلمية من خلال كتيبه الرائع عن العلماء وحيوان السمندل. في مجموعة من تجاربه يصف توييتي كيف بادل بين البراعم الطرفية العائدة لجنين فصيل صغير وجنين فصيل كبير من السمندل. نمت الأجنة ذات الطرف المزروع لتصبح حيوانات بالغة من المذهل مشاهدتها. فالنتيجة كانت سمندلاً صغيراً يحمل طرفاً يكاد يعادل حجم باقي جسمه، وسمندلاً كبيراً ذا ثلاثة أطراف عادية وطرف رابع صغير. النمط النظير من النتائج حدث إزاء الشبكية، وهي الجزء الدماغية الذي يجلس في العين. عندما بادل توييتي بين مناشم/بداءات الأعين العائدة لأجنة الفصيل ذي الأعين الكبيرة وبداءات

الأعين العائدة لأجنة الفصيل ذي الأعين الصغيرة، كانت النتيجة أن بداءات الأعين المأخوذة من الفصيل ذي الأعين الكبيرة ظلت تنمو حتى أصبحت أعين كبيرة ذات شبكيات كبيرة وعدد أكبر بكثير من العصبونات، ولو أن تويطي كان قد زرعها في أجنة الفصيل ذي الأعين الصغيرة، والعكس بالعكس. تشير هذه النتائج إلى مكون جوهري خاص بالنوع يحكم الإمكانية التكاثرية للخلايا الجذعية العصبية.

السلالات الغابتة والمتغايرة

كي تعرف خلية ينبغي لك أن تعرف سلالتها. من كانت أمها ومن كانت جدتها وهلم جزًا. في أواخر سبعينات القرن العشرين تم اختيار دودة التراب السلكية الصغيرة من فصيلة الربداء الرشيقية من قبل جون سلاستون وزملائه من أجل تحدّي علمي مهول. أرادوا أن يعلموا التاريخ الكامل لسلالة كل خلية من خلايا جسمها. اختاروا هذه الفصيلة لأنها تتكون من أقل 1000 خلية، ويمكن رؤيتها جميعًا تحت المجهر في الجنين الحي. من خلال جهود جبارة بالفعل وما لا يحصى من الساعات لتتبع أصل كل خلية عبر الزمان والمكان، تدبّروا أن يتابعوا كل انقسام خلوي من البويضة وحتى النضج متعقبين بالتالي كامل سلالة كل خلية رجوعًا إلى البويضة.

قارنوا بعد ذلك النتائج من دودة لأخرى فاكتشفوا من خلال ذلك إن كل ربداء رشيقية تعيد تمثيل تواريخ السلالة ذاتها. يبدو أن كل انقسام خلوي في كل سلالة يحدث بالطريقة نفسها في كل دودة سلكية. غالبًا ما توجد مثل هذه السلالات الثابتة في اللافقاريات وخاصةً في تلك التي لديها عصبونات قليلة، كهذه الدودة السلكية الضئيلة التي يتألف جهازها العصبي من 302 عصبونًا بالضبط و56 خلية دبقية.

إنه لتحديد أصعب بكثير أن يتتبع المرء تواريخ سلالات الأعصاب في أدمغة الفقاريات الكبيرة التي لديها من العصبونات عددًا أكبر بما لا يُقاس. لكن على أية حال فقد تبين أنه يمكن تعقب أجزاء من سلالاتها. كان هذا كافيًا لإظهار أن السلالات العصبية الخاصة بالفقاريات أكثر تنوعًا وتغايرًا بكثير من السلالات المشاهدة في الديدان السلكية. فعلى سبيل المثال: يمكن لخلية جذعية في القشرة الدماغية لجنين فأر أن تولد مئات المستنسخات من العصبونات في حين تولد جارتها التي تبدو أنها

مكافئتها أقل من 20 مستنسخًا. كيف يمكن صنع أدمغة بالحجم الصحيح والقياسات الدقيقة إن كانت الخلايا الجذعية العصبية تظهر مثل هذا التنوع في عدد ما تنتج من عصبونات.

إحدى الإمكانات هي أن حدًا ما من العشوائية يحدث في الطريقة التي تتصرف من خلالها الخلايا الجذعية العصبية لأدمغة الفقاريات. يأتي أحد التمثيلات لكيفية عمل هذا من أفلام التصوير البطيء التي عملها جي هي عن الخلايا الجذعية الشبكية في أجنة سمك حمار وحش شفافة عندما كان في مختبري في جامعة كامبريدج.

من خلال المجهر يمكن النظر إلى الدماغ الحي لجنين سمكة حمار الوحش أثناء نموه ويمكن تتبع الخلايا الفردية عبر عديد من الانقسامات. ثمة قرابة ألف خلية جذعية شبكية في جنين سمكة حمار الوحش. في مختبري قام جي هي بتتبع سلالات مئات الخلايا الجذعية الشبكية. تبدأ معظم الخلايا الجذعية الشبكية في هذه الأسماك بثلاث جولات من النمو الأسّي، الذي تنقسم فيه كل خلية جذعية شبكية إلى خليتين جذعيتين شبكيتين.

كل واحدة من تلك الجذات الأرومات تدخل في جولة رابعة من الانقسام الخلوي الذي تبدو فيه أنها تختار عشوائيًا واحدة من بين ثلاثة أنماط انقسام. في النمط الأول: تنقسم الخلية كما انقسمت في السابق (أي تناظريًا لتعطي خليتين تزايديتين). في النمط الثاني: تنقسم الخلية لا تناظريًا لتمنح خلية تكاثرية وخلية تصبح عصبونًا شبكيًا لن ينقسم أبدًا من جديد. في النمط الثالث: تنقسم الخلية لتولد عصبونين شبكيين. بعد جولة الانقسام الرابعة هذه، ستنحو أي خلايا تزايدية متبقية بشكل قوي لأن تقوم بانقسام واحد آخر.

بعد ذلك يكون التكاثر الشبكي قد انتهى، والشبكية الجنينية قد وصلت إلى حجمها النهائي. تتنوع أحجام الخلايا المستنسخة، لوجود عامل عشوائي في أنماط الانقسام الثلاثة خلال الجولة الرابعة. وعلى الرغم من أن بعض الخلايا الجذعية لشبكية سمكة حمار الوحش تصنع مستنسخات صغيرة ومستنسخات أخرى كبيرة،

إلا أن العدد الكلي لما ينتج من العصبونات الشبكية متسق بشكل ملفت عندما نقارن السمكات واحدة بالأخرى. يقول قانون الأعداد الكبيرة إنه في المواقف التي يكون فيها العامل العشوائي حاضراً ومشاركاً (كرمي النرد أو اختيار واحد من ثلاثة أنماط انقسام خلوي)، تكون النتيجة الوسطى لأداء التجربة ذاتها عدداً كبيراً من المرات قريبة من القيمة المتوقعة، لأن عدد الخلايا الجذعية في شبكية سمكة حمار الوحش يبلغ ألف خلية، يكون الأمر شبيهاً بعمل التجربة ذاتها على خلية جذعية شبكية واحدة ألف مرة.

يتنبأ قانون الأعداد الكبيرة أن العدد الكلي للخلايا في سمكة حمار الوحش في نهاية الفترة الجنينية يجب أن يكون قريباً من 24 (متوسط عدد الاستنساخ) مثلاً 1000 (عدد الخلايا الجذعية الشبكية)، أي 24000 خلية، وهو عدد دقيق بصورة تقريبية، لأن «التجربة» تجري قرابة 1000 مرة في كل شبكية يكون التباين في أحجام شبكيات سمكات حمار الوحش ضئيلاً. يشير التنوع في حجم الاستنساخات بالنسبة للشبكية والقشرة العصبية في مختلف أنواع الثدييات (بما فيها البشر) إلى اعتماد مشابه على قانون الأعداد الكبيرة لبناء دماغ بالحجم الصحيح والقياسات المضبوطة بالانطلاق من أنماط تكاثر، لا يمكن توقعها بصورة مضبوطة تماماً، للخلايا الجذعية العصبية الفردية.

دورة الخلية

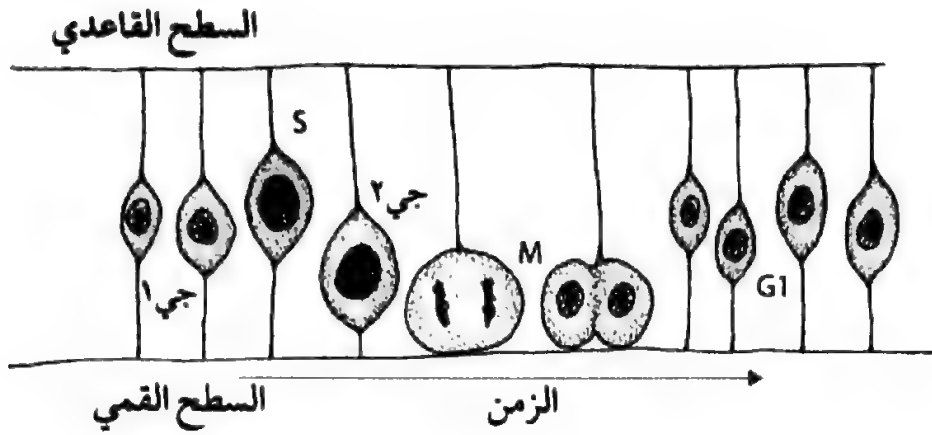
يُعلم انقسام الخلية لحظة في حياة الخلية الجذعية العصبية، أو أي خلية انقسامية، تنقسم فيها إلى اثنتين، لكن، لأن كل انقسام ينصف حجم الخلية الجذعية، فيجب كي تنقسم مجدداً أن تنمو بين الانقسامات. بسيطة هي رقصة الخلية الجذعية.. انمي، ثم انقسمي، ثم انمي مجدداً، ثم انقسمي مجدداً وهكذا دواليك (الرسم 3.1). تدعى هذه الرقصة بـ«دورة الخلية». تتألف دورة الخلية من أربع مراحل. المرحلة الأولى برمتها عبارة عن نمو وحصول على ما يكفي من المؤونة كي تكون قادرة على زج نفسها في المرحلة الثانية من دورة الخلية. بعد أن تكون قد أتمت المرحلة الأولى بنجاح، تدخل الخلية المرحلة الثانية التي تنسخ خلالها كامل

الحمض النووي الخاص بها. في المرحلة الثالثة: تتحقق الخلية إن كان ثمة أي أخطاء في نسخ الحمض النووي وتقوم بإصلاح أي ضرر لحق بالحمض النووي من أي نوع.

ما إن تكون هذه التحقيقات والإصلاحات قد تحققت، فضلاً عن بعض النمو الإضافي، تمضي الخلية نحو المرحلة الرابعة والأخيرة والتي تسمى «الانقسام الفتيلي»، إذ تنفصل نسختا الدي إن أي نحو جهات متقابلة من الخلية الأم. تتخصر الخلية بعدئذ في المنتصف حتى ينفصل النصفان تماماً أحدهما عن الآخر. يوجد الآن خليتان ابنتان متميزتان من شأنهما أن تلجا فوراً مرحلة النمو الأولى. ما عادت الخلية الأم موجودة - فهي خلية سابقة.

توجد نقاط تفتيش بين مراحل دورة الخلية. نقاط التفتيش هذه عبارة عن توقفات مؤقتة للتأكد من الجودة، أي أوقات تتحقق فيها الخلية من تمام مرحلة ومن أن الخلية جاهزة تماماً للمرحلة التالية. التقدم عبر نقاط التفتيش الخاصة بدورة الخلية تلعب فيه البروتينات دور الشرطة إذ تدعم الدخول في المرحلة التالية أو تقف حائلاً دونه. إذا لم تقم البروتينات المراقبة بدورها على نحو صحيح، فسيمكن للخلايا أن تنقسم عندما لا يجدر بها ذلك. نقطة التفتيش بين المرحلة الأولى والثانية تكون مدروسة على نحو جيد، لأنها نقطة التفتيش التي توقّف عندها معظم الخلايا. أحد البروتينات الذي يقوم بدور الشرطي في نقطة التفتيش الرئيسة هذه هو نتاج جين «ورم الخلايا الشبكية». دون ما يكفي من بروتين ورم الخلايا الشبكية تتحرك الخلايا عبر نقطة التفتيش بسهولة أكثر من اللازم.

سمي بروتين ورم الخلايا الشبكية باسم سرطان موجود في الرضع والأطفال الصغار تبقى فيه الخلايا السلفية العصبية أو العصبونات غير الناضجة في الشبكة في دورة الخلية بدلاً من أن يكونوا قد توقفوا أساساً عن النمو. يحدث هذا السرطان العصبي في حديثي السن للغاية لأن العصبونات لا تعاود الدخول في دورة الخلية ما إن تتمايز بالكامل. ولذا عادةً ما ينجو الطفل إذا استؤصل الورم، ولو أن حمل جين ورم الخلايا الشبكية الخبيث يزيد من خطر الإصابة بالسرطان في الخلايا الأخرى حيث تكون دورة الخلية ما تزال نشطة.



الرسم 3.1 دورة الخلية الخاصة بالخلية الجذعية العصبية. الخلية المنقسمة هي جزء من الظهارة العصبية، وبالتالي لديها صلات مع السطح القمي والقاعدي للظهارة العصبية من أقصاها إلى أقصاها. بالنظر من اليسار إلى اليمين، في مرحلة النمو الأولى (ج1)، تنمو الخلية. ما إن تنمو بما فيه الكفاية حتى تدخل المرحلة التركيبية (S) حيث تضاعف الحمض النووي الخاص بها. بعد ذلك تمضي إلى مرحلة النمو الثانية (ج2)، حيث تنمو قليلاً بعد وتتحرك نحو السطح القمي لتتقسم خلال «الانقسام الفتيلي» (M). عند ذلك تعاود الخليتان الابنتان الدخول في دورة الخلية في ج1.

في عام 1931 ربح عالم الفسيولوجيا أوتو فاربورغ جائزة نوبل لعمله عن استقلال الأورام. المشكلة التي حيرت فاربورغ، كانت أن الأورام القاسية تبدأ بالنمو دون تغذية دموية خاصة بها. في آخر المطاف، تجتذب الأورام بالفعل الأوعية الدموية التي تغذي مزيداً من نموها الخطير، بيد أن خلايا الورم تتدبر التكاث من البداية، دون تروية دموية وما يرافقها مما يكفي من المغذيات. أراد فاربورغ معرفة كيف تتدبر الأورام فعل هذا. ما اكتشفه كان أن خلايا السرطان تحرق الوقود بطريقة مختلفة عن معظم الخلايا في الجسم.

معظم خلايانا تستقلب الجلوكوز باستخدام الأوكسجين، محطمة إياه إلى ثاني أكسيد الكربون والماء بطريقة تنتج مخازن طاقة للخلية. لكن أثناء الركض السريع أو رفع الأثقال تحرق العضلات الوقود بدون الأوكسجين (أي لا هوائياً)، لأن ضخ

الدم غير كاف لإيصال الأكسجين المطلوب لحرق الوقود بالكامل أثناء مثل هذه الانفجارات المفاجئة من الجهد. تبلغ كفاءة الاستقلاب اللاهوائي قرابة 41% فقط من كفاءة الاستقلاب الهوائي في ما يتعلق بتوليد مخازن الطاقة، وتحتوره مثلية أكيدة، ألا وهي مراكمة منتجات مرحلية من استقلاب السكر في الخلايا العضلية، كحمض اللبن الذي يسبب الألم العضلي.

لاحظ فاربورغ أيضًا أن خلايا السرطان تحرق أيضًا الوقود لاهوائيًا، إلا أنها تفعل ذلك حتى عندما يكون ثمة وفرة من الأكسجين. من الوقود المحترق جزئيًا، بما في ذلك اللاكتات/اللبنات، يمكن للخلايا السرطانية صنع أحماض أمينية ونوكليوتيدات جديدة وبالتالي تنمو بكفاءة أكبر مما لو أحرقت الوقود وصولًا إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. لا يساعد «استقلاب فاربورغ» الخلايا السرطانية على النمو فحسب، بل يحررها أيضًا من الحاجة إلى إمدادات كافية من الأكسجين.

ينمو الجنين البشري بالشكل المعتاد في بيئة قليلة الأكسجين للغاية. كمية الأكسجين في دم الجنين تقارب في الواقع كمية الأكسجين الموجودة في تنفس الإنسان دون أكسجين مساعد على قمة جبل إيفرست. تخلق المشيمة النامية وآلية النقل الجزيئي المتخصصة صلات ذكية لتنقل بعض الأكسجين من دم الأم إلى الجنين، ومع ذلك تظل مستويات الأكسجين في الجنين قليلة على نحو لا يصدق، ولذا لعلنا لن نتفاجأ عندما نعلم أن الخلايا الجذعية الشديدة التكاثر في الأنسجة الجنينية غالبًا ما تستخدم استقلاب فاربورغ لتنمو بما يكفي لتعبر بسلام في نقاط تفتيش دورة الخلية التي تنتظرها.

على الرغم من أن الأجنة تستطيع أن تنمو ضمن فقر نسبي بالأكسجين، فإنها لا تستطيع أن تنمو عندما تكون المغذيات أقل من حد معين. دون مغذيات لا تستطيع الخلايا اجتياز أولى نقاط التفتيش، الأمر الذي يفسر لماذا يؤدي نقص التغذية لدى الحوامل إلى صغر حجم المواليد. المفاجئ أن المواليد الذين عانوا من نقص التغذية، ولو أنهم صغارًا على الإجمال، يبدو أن لديهم رأسًا كبيرًا نسبيًا قياسًا بجسمهم. مرد هذا هو الظاهرة المعروفة بـ«التمسك بالدماغ». لربما سبب أن الدماغ هو عضو هام

للفاية أو ربما سبب أن العصبونات، على خلاف معظم الخلايا، لا تعوض خلال الحياة هو ما يجعل الأجنة الجائعة تحرك مواردها المحدودة لبناء الدماغ بوصفه أولوية لا منافس لها. في هذه الحالات ينمو دماغ الجنين على حساب بقية الجسم. على الرغم من هذا فإن أطفال الحوامل اللواتي عانين من سوء التغذية لديهم دماغ أصغر من المتوسط، وذو عصبونات ودبق عصبي أقل (من المعدل)، وقد يُظهرون علامات إعاقات إدراكية غير قابلة للإصلاح.

تتزايد الخلايا الجذعية العصبية الخاصة بمختلف المناطق بوتائر مختلفة، لكي تتباين المناطق العصبية حجمًا وعدد عصبونات بعد أن يكتمل نموها. تُرسم الحدود بين مناطق الدماغ في الظهارة العصبية من خلال عتبات المورفوجينات/محدثات التخلق وعوامل النسخ المكانية (انظر الفصل الثاني). هذه العوامل التي تنمط الدماغ يمكنها أيضًا أن تتحكم بالتزايد التفاضلي لمناطق الدماغ، وهي تمارس هذا التحكم من خلال تنظيم مكونات آلية دورة الخلية، كتلك التي تعمل عوامل شرطة على نقاط التفتيش ضمانًا لأن تنمو هذه المناطق المختلفة وصولًا إلى أحجامها المناسبة. فعلى سبيل المثال: كي تنمو الشبكية إلى الحجم الصحيح تقوم على الأقل بعض عوامل النسخ الجوهرية لتشكيل العين (الفصل الثاني) بكبح العوامل التي ترصد نقاط تفتيش دورة الخلية، الأمر الذي يعزز نمو العين. إذا خُسِر نشاط عوامل النسخ هذه أو اضمحل في أجنة الضفدع أو السمك، فستنجم حيوانات ذات عيون صغيرة، لكن إذا كانت ذات عوامل النسخ فائقة النشاط فستكون النتيجة تكوين عيون عملاقة.

صغر الرأس

شليتزى سورتيز المعروف سابقًا بـ«شليتزى رأس الدبوس» كان يعمل مسليًا في العروض الجانبية ولاحقًا أصبح نجم أفلام. توفي في عام 1970 بعمر 70. كان شليتزى يعاني من الميكروسيفالية (وتعني في الإغريقية «الرأس الصغير»). ينجم الصعل من خلل في تكاثر الخلايا الجذعية العصبية. كان شليتزى صغيرًا، طوله 122 سم فقط، لعل ذلك كان بسبب أن تكاثر الخلايا في كل جسمه تأثر إلى حد ما.

لكن، وكما في معظم حالات صغر الرأس، كانت دماغ هليتزني ضئيلاً بما لا يتناسب مع ضالة بقية جسمه. وصحيح أنه كان معوقاً من الناحية الفكرية، لكن قيل عنه إنه ظل يرى العالم بالدهشة التي يرى العالم من خلالها طفل في الثالثة من عمره. كان اجتماعياً وأحب الغناء والرقص والإمتاع، الأمر الذي دفع زملاءه المؤدين إضافة إلى المعتنين به لحمايته بكل ما أوتوا من استطاعة طوال حياته المديدة.

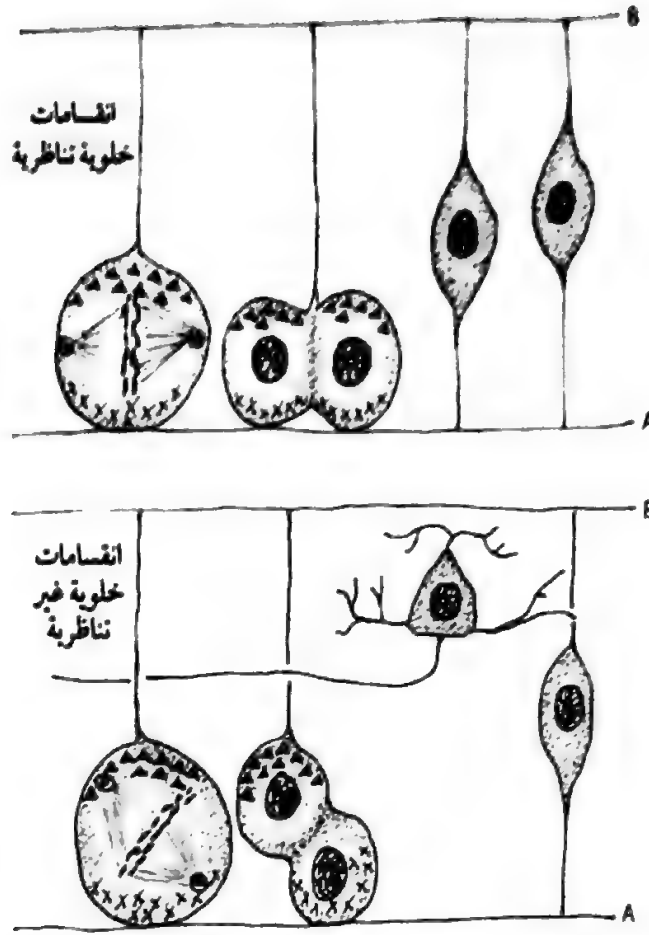
صغر الرأس الوراثي يُتناقل بين أجيال العائلات التي تحمله في سائر أنحاء العالم، ما دفع باختصاصيي علم الوراثة إلى السعي لمعرفة الجينات المسببة. إلى الآن تم اكتشاف قرابة 20 جيناً مقترناً بصغر الرأس الوراثي. المفاجئ أن معظم هذه الجينات ترمز شيفرةً مكونات بروتين خاصٍ بفضي وحيد الخلية اسمه «الجسيم المركزي»⁹ يشارك الجسيم المركزي في المرحلة النهائية من كل دورة خلية (أي في مرحلة الانقسام الفتيلي).

في بداية الانقسام الفتيلي ينشط الجسيم المركزي إلى قسمين يتجه كل منهما إلى الطرفين المتقابلين للخلية الأم. هناك يقومان بإرساء نفسيهما ويبدأان بتجميع بنية مغزلية الشكل مبنية من أشرطة بروتينية تُعرف بالأنيبوبات المايكرووية. بمساعدة هذا المغزل تبدأ البروتينات الحركية في الخلية بالعمل الفيزيائي المتمثل بفصل مجموعتي الكروموسومات المنسوخة إحداهما عن الأخرى وسحبها على طول المغزل وصولاً إلى كل طرف من طرفي الخلية الأم. الانقسام الخلوي الذي يتبع يكون عمودياً على اتجاه المغزل.

تذكر أن عدد الخلايا في نمط الانقسام التكاثري التناظري ينمو أسياً وفي النمط اللاتناظري ينمو خطياً. ولذا يكون لاحتمالية التحويل من النمط التناظري إلى اللاتناظري وللوقت اللازم أثر رئيسي على نمو الدماغ وحجمه النهائي. تحتوي كل خلية جذعية عصبية على عوامل تنحو بالخلية للخروج من دورة الخلية مثلما تحتوي على عوامل أخرى تؤثر البقاء في دورة الخلية. الحال أشبه بقوتين متعاكستين تتصارعان على روح الخلية. إحدى القوتين تصيح: «ابقي يافعة! تابعي الانقسام!» والأخرى تقول: «انضجي! اصبحي عصبوناً!». إذا كان هذان النمطان من العوامل المتضادة

موزعين بين الخليتين الابتدئتين على نحو يعوزه التساوي، فعلى الأرجح أن تبقى ابنة في الدورة في حين تتمايز الأخرى إلى عصبون. لكن إذا كانت هذه القوى موزعة بالتساوي بين الابتدئتين، فعلى الأرجح أن يكون الانقسام التالي تناظرياً مرة أخرى.

الخلايا الجذعية العصبية كلها لديها قطبية، فهي متراففة على طول المحور الداخلي الخارجي للظهارة العصبية. الجزء الأقرب من الخلية إلى السطح الداخلي يُدعى الجزء «القمي» في حين يدعى الجزء الأقرب إلى السطح الخارجي الجزء «القاعدي». العوامل التي تؤثر البقاء في دورة الخلية غالباً ما تكون موجودة بقرب القطب القمي من الخلية في حين أن العوامل التي تؤثر ترك دورة الخلية تكون عادةً قرب القطب القاعدي منها (الرسم 3.2). عندما تنقسم الخلية وفق زاوية متسقة مع القطبية القمية القاعدية فسيشطر الانقسام العوامل بالتساوي بين الخليتين الابتدئتين، وعلى الأرجح أن يكون الانقسام تناظرياً. لكن عندما لا يكون الانقسام متسقاً مع القطبية أنفة الذكر، كما هو الحال غالباً عندما يكون الجسم المركزي معتلاً، فستنقسم العوامل على نحو غير متساوٍ، الأمر الذي سيؤدي إلى انقسامات غير تناظرية بدلاً من الانقسامات التناظرية وبالتالي إلى الحد من قدرة التكاثر العصبي الذي يُعتقد أنه واحد من الأسباب الرئيسة لصغر الرأس الوراثي.



الرسم 3.2 انقسامات خلوية تناظرية وغير تناظرية. في الصورة العلوية تنقسم الخلية الجذعية العصبية تناظريًا، فيكون مغزل الانقسام التفتلي على التوازي مع السطح القمي (A). تتقاسم الخليتان الابنتان الجزيئات الأساسية (المثلثات والإكسات) بالتساوي فيما بينهما. بعض من هذه الجزيئات تنحو، لأن تبقى الخلية في دورة الخلية، في حين تفضل أخريات الخروج منها. في هذا الانقسام التناظري تعاود كل من الخليتان الابنتان الدخول في دورة الخلية. في الصورة السفلية يشكل المغزل زاوية مع كل من السطحين: القمي (A) والقاعدي (B). النتيجة هي انقسام الجزيئات المؤثرة بين الخليتين الابنتين على نحو غير متساوٍ، فتصبح إحداها عصبونًا في حين تبقى الأخرى خلية جذعية عصبية.

تطورت بعض الجينات المشتمة في صغر الرأس الوراثي بسرعة في الثدييات ذوات الأدمغة الكبيرة (كالشيمبانزي والإنسان والحوث)، الأمر الذي يشير إلى وظيفة الجسيم المركزي بوصفها مفتاحًا محتملاً لكبر حجم أدمغتنا. ولو أن السبب ليس جينياً محضاً على أية حال. فالبيئة لديها دورٌ لتعبه. صغر حجم الرأس ممكن أن

يسببه الإفراط في شرب الكحول أثناء الحمل. يمكن أيضًا أن تسببه الإصابة بفيروس زيكا، مثلما اكتُشف في وباء عام 2016، عندما لوحظ أول ما لوحظ في البرازيل أن الحوامل اللواتي أصبن بفيروس زيكا يتواتر لدى مولوديهن الصعل بنسبة عالية. أظهرت أبحاث لاحقة أن فيروس زيكا يستهدف الخلايا السلفية العصبية في الدماغ الجنيني معيقًا التكاثر، ولو أن الآليات الجزيئية ما تزال مجهولة.

ينجم الصعل عادةً من النمو الأقل من الطبيعي للدماغ، في حين أن «تضخم الدماغ» ينجم عن النمو المفرط للدماغ. ما يسبب «تضخم الدماغ» هو طفرات تقود إلى فرط تنشيط تكاثر الخلايا، الأمر الذي يدفع بالخلايا الجذعية الدماغية للانقسام أكثر مما ينبغي. «تضخم الدماغ» هو شيء غير «ضخامة الرأس» الذي ينشأ عادةً من مشكلة في دوران السائل الدماغى الشوكى، ما يؤدي إلى تراكم السائل في تجاويف الدماغ أو في المتسع بين الدماغ والجمجمة، وليس من الزيادة الإجمالية في العصبونات. لأن السائل الإضافى يمكن تصريفه أو تحويله، لا ينحو المولودون المشخصون بضخامة الرأس لأن يكون لديهم مشكلات عصبية طويلة الأمد، في حين يُشخص قسم كبير من الأطفال الذين يعانون يقيئًا من تضخم الدماغ في مرحلة لاحقة من حياتهم باضطراب طيف التوحد. حتى اللحظة لا يوجد علاج لصغر الرأس ولا لتضخم الدماغ.

طبقات القشرة الدماغية

في مرحلة ما من تطور الدماغ تصبح الخلايا الجذعية العصبية الانقسامية عصبونات لا تنقسم. تاريخ ميلاد عصبون من العصبونات يكون في اللحظة التي يغادر فيها دورة الخلية إلى الأبد فاقداً على نحو مبرم قدرته على الانقسام. تولد معظم العصبونات في الجانب الداخلى أو القمى من الظهارة العصبية (المعروف أيضًا بـ«الجانب البطينى»، لأنه يجاور بطينات الدماغ). يُدعى القسم الخارجى أو القاعدى من الأنبوب العصبى بـ«الجانب الحنونى»، فهذا هو المكان الذى تغلف فيه أولى الأغشية الدماغية (المعروف باللاتينية بالبيامتر والتي تعني «الأم الحنون») الدماغ بطبقة غشائية رقيقة نصف شفافة. في القشرة الدماغية تقوم العصبونات

المولودة أولاً بفصل نفسها من السطح الداخلي (البطني) للظهارة العصبية وتبدأ بالهجرة نحو السطح الخارجي (القمي).

بازدياد الخلايا التي تغادر دورة الخلية وتقوم بهذه الهجرة تصبح الظهارة العصبية منقسمة إلى منطقة داخلية مجاورة للسطح البطني (حيث ما تزال الخلايا الجذعية العصبية تتكاثر) ومنطقة خارجية بقرب السطح القمي (تكون في خضم الامتلاء بالعصبونات). تُظهر الصور المجهرية وأفلام التصوير البطيء للقشرة الدماغية التي في طور النمو أنَّ العصبون حين يولد في المنطقة البطينية فإنه يتمسك بوحدة من جيرانه، وهي خلية جذعية عصبية متطاولة لتصل لكلٍ من السطحين الداخلي والخارجي للظهارة العصبية وتبدأ بالحبو عليها كما لو كانت شجرة تتسلقها وصولاً للسطح القمي. بازدياد العصبونات التي تولد وازدياد الخلايا الجذعية العصبية التي تغادر دورة الخلية، يتناقص عدد محاور التسلق هذه. في الوقت الذي يكون فيه الإنسان قد وُلد تكون المنطقة البطينية قد أُفرِغَت والعصبونات كلها في الأعلى بقرب السطح القمي الذي قد أصبح القشرة الدماغية.

القشرة الدماغية لدى الثدييات مقسمة إلى طبقات خلوية، حيث تحتوي كل طبقة على أنماط العصبونات ذات الأشكال والوظائف المحددة الخاصة بها. في عام 1961 أراد ريتشارد سيدمان الذي كان يعمل في المعهد الوطني الأمريكي للصحة أن يعرف إن كانت الطبقات المختلفة للقشرة العصبية مكونة من عصبونات مولودة في مراحل مختلفة من النمو، تمامًا كما قد يريد الجيولوجي أن يعلم أعمار طبقات الصخور المختلفة. كي يدرس هذا قام بحقن فأرة حامل في أربعة مراحل من الحمل بكمية ضئيلة من النوكليوتيد (أحد أحجار بناء الحمض النووي الأربعة) والتي كانت تحتوي على أحد نظائر الهيدروجين المشعة، وذلك كي يحدد موعد الولادة الخلوية.

أصبح النظير المشع متضمنًا في الحمض النووي للخلايا السلفية الانقسامية أثناء المرحلة الثانية من دورة الخلية. أي خلايا كانت قد وُلدت قبل أن يتوفر النوكليوتيد ظلت حرةً من الوسم. الخلايا التي خاضت عددًا من الانقسامات بعد أن توفرت الذبذبة الإشعاعية قد خففت الوسم بمقدار النصف في كل انقسام. وبالتالي فقط

تلك الخلايا التي كانت قد أتمت آخر جولات مضاعفة الحمض النووي الخاص بها وقت الحقنة تحتفظ بأعلى كمية من النشاط الإشعاعي في الحمض النووي العائد لها.

غظس سيدمان أقسام الأدمغة المعلمة بالنظير الإشعاعي البالغة الصغر في مستحلب التصوير الفوتوغرافي. التلاشي الإشعاعي من النظير المتضمن كشف المستحلب شأنه في ذلك شأن الضوء فأظهر تواريخ الميلاد العصبونية. اللافت للنظر، كان اكتشاف سيدمان أن طبقات القشرة الدماغية كانت مرتبة بطريقة تذكر بالطبقات الجيولوجية. أعمار العصبونات (ذوو أعياد الميلاد الأبعد) كانوا في الطبقات الأعمق، وأفتاها كانوا في الطبقات الأعلى. أظهرت دراسات أعمق أن هذا النمط المقلوب يُنظم بالطريقة التالية: العصبونات المولودة أولاً تتوقف عندما تصل إلى مقربة من السطح الحنوني. أما الخلايا المولودة بعدها فتشق طريقها إلى ما بعد سالفاتها ثم تتوقف عن الهجرة. كل كتيبة جديدة من العصبونات الجديدة تهاجر إلى ما بعد الكتيبة الأسبق، وبذا تتولد العمارة «المقلوبة» الخاصة بالطبقات القشرية الدماغية.

فأرة متحولة تُدعى «المترنحة» بسبب مشيتها المضطربة وغير المستقرة كانت قد ساعدتنا في إدراك الآليات التي تخلق تموضع الطبقات المنقلب هذا. المذهل أن دراسات تحديد تواريخ الميلاد في القشرة الدماغية للفأرة المتحولة المترنحة أشارت إلى أن تموضع الطبقات معكوش بصورة إجمالية في هذه المتحولات. في الفأرة المتحولة تكون العصبونات الأقدم في الطبقات الخارجية أو الأكثر سطحية في حين تكون العصبونات الأفتى في الطبقات الداخلية أو العميقة، أي على العكس تمامًا مما هو الحال عليه في الفأرة الطبيعية. تم استنساخ جين الترنح واكتشاف أنه يرمز بروتينًا مفرزًا سُمي بـ«الريلين» (من كلمة reel في الإنكليزية ومعناها «يترنح»).

يُعمل الريلين عادةً من قبل أول العصبونات وصولاً إلى القشرة. هذه العصبونات المفترزة للريلين تبقى قريبةً من السطح الحنوني، حيث تلعب دورًا في بناء القشرة الدماغية، وتموت ما إن تقوم بعملها (انظر الفصل السابع). في ظل غياب الريلين (أي في المتحولات المترنحة)، تهاجر العصبونات باتجاه السطح الحنوني كالمعتاد، لكنها

تأخذ بالتراكم فوق الأخريات اللواتي وصلن أساساً، بدلاً من شق طريقها عبر هذه العصبونات المولدة قبلاً، كي تصل إلى السطح الحنوني الغني بالريلين. النتيجة هي أن العصبونات الأكبر سناً تكون على السطح، والعصبونات اليافعة تكون تحت السطح في الفأرة المتحولة. يمكن لآثار التحولات/الطفرات في جين الترنج أن تكون كارثية في البشر، إذ يتجلى هذا الجين بإعاقات حركية وإدراكية وضعف التطور اللغوي والشيزوفرينيا والتوحد.

استبدال العصبونات

الخلايا التي تشكل معظم أعضائنا تُستبدل خلال حياتنا. فكريات الدم الحمر تعيش لقاربة الأربعة شهور قبل أن تستبدل بأخرى جديدة. لدى الراشد النموذجي تُصنع أكثر من 2 مليون كرية دم حمراء في كل ثانية. خلايا الجلد أيضاً تولد وتُستبدل باستمرار، فهي لا تعيش لأكثر من بضعة أسابيع. خلايا المعى الغليظ تُستبدل كل عدة أيام. في حال حدوث إصابات يمكن لهذه النسيج أن تسرع تكاثرها لتستبدل النسيج المفقودة بسرعة أكبر. على الرغم من كل ذلك يكون إنتاج العصبونات في الدماغ البشري مكتملاً لدى الولادة أو بعد ذلك بفترة وجيزة، وإذا عانينا من إصابة في الدماغ أو ماتت بعض العصبونات فإنها لا تُعوّض.

تستطيع بعض الحيوانات المحفوظة أن تستبدل العصبونات المفقودة. فالدودة المسطحة يمكنها أن تعيد توليد دماغٍ بأكمله! السمك والسمندل قادرون أيضاً على إعادة توليد أجزاء متضررة من أدمغتها، بل يمكنها أيضاً أن تستبدل أنواعاً محددة من العصبونات عندما يلزم الأمر لذلك. هذه القدرة التجديدية مفقودة في أدمغة الثدييات. لا أحد يعلم على وجه الدقة كيف أو لِمَ حدث هذا.

واحد من أقوى الأدلة أن البشر توقفوا عن صنع عصبونات جديدة يأتي من اختبارات الأسلحة النووية. أكثر نظائر الكربون استقراراً وحيوياً في كوكب الأرض هو ^{12}C ، لكن ثمة أيضاً قليل من ^{14}C في الجو من جراء الإشعاع الأيوني القادم من الفضاء. النباتات والحيوانات الحية تتلقى ^{14}C الفضائي كما تتلقى نظيره ^{12}C . لكن ما إن تموت الخلية الحيوانية أو النباتية حتى تتناقص نسبة ^{14}C

لـ12C لأن الـ14C يبدأ بالتلاشي. يبلغ عمر نصف الـ14C 5730 سنة، لذا فسيظهر تحليل حلقات جذوع الأشجار الموغلة في القدم أن لديها نسبة الـ14C الـ12C أقل من النسبة التي كانت لديها أول تشكلها، الأمر الذي يسمح لنا أن نقدر عمر حلقات الشجرة من خلال التأريخ بالإشعاع الكربوني.

في بدايات خمسينات القرن العشرين بدأت الدول باختبار الأسلحة النووية فوق الأرض. أدى هذا إلى إطلاق كميات كبيرة من الـ14C في الجو، فارتفعت بالتالي مستويات الـ14C في الحمض النووي لكل الخلايا التي كانت في طور تكاثر في تلك الفترة. في عام 1963 وُقعت معاهدة الحظر الجزئي للتجارب النووية، ومن ذلك الحين فصاعداً والتجارب النووية تُعْمَل تحت الأرض. نتيجةً لذلك أخذت مستويات الـ14C المرتفعة جويًا في عام 1963 بالانخفاض إلى مستويات ما قبل الحرب الباردة، لالتقاطها من قبل الأشجار وتثبيتها فيها بطرائق متعددة.

هذه «النبضات القنبلية» الخاصة بالـ14C والتي وصلت ذروتها في عام 1963 أتاحت المجال لنوع جديد من التأريخ بالإشعاع الكربوني يمكن استخدامه لمعرفة متى وُلِدَت الخلايا لدى البشر. الشخص المولود قبل عام 1950 من شأنه أن يكون لديه معدلات 14C منخفضة في الحمض النووي العائد له أول قدومه إلى العالم، لكن إذا كَوّن ذلك الشخص أية خلايا جديدة في ستينات القرن العشرين فسيكون لتلك الخلايا معدلات أعلى من الـ14C في الحمض النووي الخاص بها.

كان يوناس فريسن، المشتغل في معهد كارولينسكا في السويد، يؤرخ وقت تكون الخلايا في الإنسان باستخدام تفاضل مستويات الـ14C في الجو والتي سببتها النبضات القنبلية. لأن خلايا الدم والأمعاء تُستبدل على نحوٍ منتظم فسيعكس محتوى الـ14C في الحمض النووي الخاص بها مستواه في الجو في الوقت المعاصر لعمر الشخص. لكن عصبونات القشرة الدماغية لديها في الحمض النووي الخاص بها من محتوى الـ14C ما يعكس مستواه الجوي في وقت ولادة الشخص. الشخص الذي وُلِدَ قرابة ذروة النبضات القنبلية ومات بعد ذلك بسنواتٍ عديدة ما زال لديه مستويات 14C في عصبوناته القشرية دماغية متناسبة مع مستوياته في الجو في

وقت ولادتهم، في حين أن الأشخاص الذين ولدوا قبل أن تبدأ الاختبارات النووية فوق الأرضية. وعلى الرغم من أنهم عاشوا في أوقات ارتفعت فيها مستويات الـ 14C في الجو، فإن مستويات الـ 14C في عصبوناتهم القشرية ما يزال منخفضاً ومعبّراً عن مستوياتها في الجو وقت ولادتهم (وعصبوناتهم). تشير هذه الدراسات إلى أن العصبونات القشرية دماغية لا تُستبدل أثناء الحياة، وأنها قديمة قدم الإنسان الفرد.

أعشاش الخلايا الجذعية

عديد من الأسماك والبرمائيات والزواحف تواصل النمو طوال حياتها الناضجة، وأدمغتها تنمو بنموها. في هذه الحيوانات تبرز عصبونات جديدة من خلايا جذعية مقيمة في بيئات مايكروية محلية متخصصة في الدماغ اسمها «أعشاش الخلايا الجذعية» حافة الشبكية في سمكة نامية يعدّ مثلاً جيّداً عن عش الخلايا الجذعية. هنا، تضاف عصبونات جديدة في كل يوم من حياة السمكة النامية. يمكن لبعض الأسماك النمو لسنين طوال، وتنمو عيناها معها من خلال إضافة حلقات من الخلايا على الحافة النامية، كما هو الحال في حلقات الشجرة مشتركة المركز. على نحو مشابه تظل أدمغة السمك والبرمائيات والزواحف تنمو وتضيف عصبونات جديدة من أعشاش الخلايا الجذعية العصبية حتى ريعان النضج.

في حين قد تنمو الفقاريات ذوات الدم البارد كالسمك على نحو معتبر بعد النضج، تنحو الفقاريات من ذوات الدم الحار والطيور والثدييات لأن يتوقف نموها بعد النضج. لا تنشأ في أدمغة الطيور سوى قلة ثمينة من أجيال العصبونات. إلا أنها تنشأ كما اكتشف فيرناندو نوتيباوم في جامعة روكيفيلير أثناء دراسته تعلم الغناء عند عصافير الحسون. وجد أن هذه العصافير المغنية تخسر عصبونات في الموسم الصامت وتعوضها بجديدة في موسم الغناء، وذلك في منطقة دماغية محددة ضليعة في إنتاج الأغاني. إنها دورة سنوية، ويُعتقد أن هذه العصبونات الجديدة تستخدم لتواكب التغيرات الموسمية في الأغاني. أشار نوتيباوم إلى أن هذا النوع من الاستبدال يمكن اعتباره بمثابة عملية «تجديد شباب» للدماغ.

ماذا بشأن الثدييات؟ هل لديها أية أعشاش خلايا جذعية عصبية على الإطلاق؟

في عام 1962 استخدم جوزيف ألتمان الذي كان يعمل في جامعة إم آي تي تقنية تحديد تاريخ ولادة الخلايا على الجرذان فوجد بعض العصبونات المولودة حديثاً في أدمغة الجرذان الناضجة. لم يعر أحد هذه النتائج كثيراً من الاهتمام لأن دراسات مشابهة لم تجد دليلاً على عصبونات جديدة في القشرة الدماغية. نتيجة لذلك كانت النتائج التي توصل لها ألتمان بحكم المنسية حتى تسعينات القرن العشرين عندما اكتشفت عدة مختبرات على حدة عشي خلايا جذعية عصبية في دماغ القارض. يقوم عشب الخلايا الجذعية العصبية الأول بتزويد عصبونات جديدة للبصلة الشمية في مقدمة الدماغ حيث تعالج الإشارات الشمية أول ما تعالج.

يشير الدليل إلى أن عشب الخلايا الجذعية العصبية هذا غير فاعل لدى الإنسان. العشب الثاني يقوم بتزويد خلايا عصبية جديدة لقسم من منطقة مقدم الدماغ اسمه الحُصين. يشتهر الحصين بدوره في تكوين الذكريات. أظهرت دراسة تعتمد على مسح الدماغ كانت قد أجريت على سائقي تكاسي لندن الذين كانوا في خضم اكتساب «المعرفة» (فهم تفصيلي لشوارع لندن) أن الحصين لديهم كان يبدو أنه ينمو أثناء فترة التدريب هذه. يمكن لبيئة ثرية بالمنبهات أو تمرين جسماني أن يعزز إنتاج العصبونات الجديدة في حصين الجرذان والفئران، ويشير تاريخ ميلاد الخلايا في الأدمغة البشرية من خلال الإشعاع الكربوني إلى أن دماغ الراشد يبدو أنه يصنع كل يوم بضع مئات من العصبونات الجديدة في الحصين. يقدم تشريح أدمغة مرضى السرطان الذين تطوعوا كي يتلقوا عن طريق الوريد واسم نوكلويتيد دائم للتكاثر الخلوي لغايات تشخيصية دليلاً على توليد عصبونات جديدة في حصين الإنسان الراشد.

لكن، لأن النوكليوتيد قد يُتضمّن في الخلايا غير الانقسامية، كما هو الحال عندما يصلح الضرر اللاحق بالحمض النووي، فثمة قلق من أن كل هذه النتائج قد تكون نتائج إيجابية خاطئة. بالفعل فشلت عدة دراسات أخرى، كانت قد استخدمت واسمات الانقسام، في العثور على دليل ملموس على أي استبدال عصبي على الإطلاق في حصين الراشدين. نتائج مشابهة تم التوصل إليها عند إجراء الدراسات على قرود الماكاك، حيث تم العثور على دليل واضح على إنتاج عصبونات جديدة

في حصين اليافعين، لكن هذا الإنتاج يتناقض حد الاضحلال لدى البالغين. لذا ما يزال ثمة شك لدى الباحثين إزاء إذا ما كنا نحن البشر ننتج أية عصبونات جديدة على الإطلاق في أدمغتنا الراشدة.

إن الصلة ما بين إنتاج عصبون جديد، هذا إن كان يحدث، وتشكيل الذكريات في الحصين لصلة أسرة. قد يتساءل المرء لماذا قد يحتاج الحصين إلى عصبونات جديدة كي يشكل ذكريات جديدة. أحد التفسيرات، والتي تذكر بتعلم الغناء لدى الطيور، مفادها: أن هذه العصبونات الجديدة تحمل أجزاء من الخبرات قريبة العهد. بعض الخبرات الحديثة تُنقل بعدئذٍ إلى الذكريات طويلة الأجل والتي تُحفظ في مكان آخر من الدماغ، لكن عندما تموت العصبونات في الحصين التي تحمل بقايا من أقدم هذه الخبرات «الحديثة» فإن موتها يمحو عملياً أية ذكريات أو أجزاء ذكريات لم تفلح في الوصول إلى مكان تخزين الذكريات طويلة الأمد. تُستبدل بعدئذٍ بالعصبونات الميتة عصبونات جديدة ستتعرض إلى خبراتها الحديثة الخاصة وتشكل من قبلها فتساعد على بناء ذكريات جديدة.

كنا قد رأينا أن الدماغ البشري ينمو إلى حجمه الضخم نسبياً من خلال تكاثر ما كان بدايةً عددًا قليلاً من الخلايا الجذعية العصبية. في البداية تنقسم هذه الخلايا تناظرياً وتزداد أعدادها أسياً. في مرحلة تالية يتحول نمط الانقسام إلى لا تناظري فيصبح التزايد أكثر خطية، وبعد ذلك، مع اقتراب الولادة تقوم العصبونات بانقساماتها النهائية. عند حدوث الولادة تكف معظمها عن الانقسام. ما إن تولد حتى تتمايز العصبونات إلى عددٍ مهولٍ من الأنماط التي يتخصص كل منها في معالجة أنماط محددة من المعلومات ونقلها. (موضوع الفصل الرابع).

فراشات الروح

سنرى كيف تبدأ العصبونات باكتساب خصائص تشريحية وفيزيولوجية تعلمها بوصفها أنماطاً محددة من العصبونات التي تقوم بمهام معالجة معلومات محددة في الدماغ، كما سنبدأ برؤية كيف أن الهوية الخاصة بعصبون من العصبونات تنبثق من طبيعته المتوارثة وسلالته وتعرضه لمؤثرات خارجية وعامل الصدفة.

خلية تصبح عصبوناً

تولد أول العصبونات في الجنين البشري في الأسبوع العاشر من الحمل تقريباً. أول ما يولد العصبون يكون عديم الفائدة عند النظر إليه بوصفه معالجاً للمعلومات. لكن عندما يستقر في موقعه الدائم في الدماغ فإنه يبرعم أفرعاً من شأنها أن تصبح تغصنات عصبية تستلم المعلومات، كما ينمي محوراً عصبياً كي يرسل المعلومات. تعقيد أنماط تغصنات العصبون تعرفه بوصفه نوع عصبون محدد. ثمة ما لا يقل عن آلاف الأنواع المختلفة من العصبونات إن لم يكن الملايين أو حتى المليارات. لا أحد يعلم حقاً ما عدد أنواع العصبونات في الدماغ لأن علماء الدماغ ما زالوا يتلمسون طريقهم إلى كيفية تصنيفها.

لكن ما نعلمه يقيناً هو أن أنواعاً محددة من العصبونات تنخرط في أوجه محددة من وظيفة الدماغ. أحد الأمثلة المألوفة جداً هو الأنواع المختلفة للخلايا المخروطية في شبكياتنا، وهي الخلايا المسؤولة عن رؤيتنا الألوان. مثالاً مألوفاً آخر هو صنف من العصبونات المفترزة للدوبامين في الدماغ الأوسط الجوفي والتي يقود انهدامها إلى داء باركنسون. مثالاً أقل ألفةً هو عصبونات الهيبيوثالاموس التي تنظم دورة النوم من خلال إفراز ناقل عصبي اسمه الهيبيوكريتين. خسارة هذه العصبونات تؤدي إلى مرض التغفيق أو النوم القهري. يمكن تشبيه الدماغ ببلد لا يوجد فيه أحد خارج إطار العمل، وكل واحد فيه ينبغي له القيام بعمل محدد. لدينا فكرة عن الكيفية التي يحصل من خلالها الناس على الوظائف، لكن كيف تحصل العصبونات على وظائفها؟

تأتى فهم حياة الخلية العصبية اليافعة أول ما تأتى من ذباب الفواكه الجزئية الصلع التي اكتشفت في مخبر مورغن لعلم الوراثة في جامعة كولومبيا (انظر الفصل الثاني). يستشعر الذباب للمس وأنماط الريح من خلال حركة شعيراتها، التي يرتبط كل منها بعصبون حسي محيطي. أظهر رسم الخرائط الجينية الخاصة بالطفرات في ذباب الفاكهة التي لا تشكل فيها بعض الشعيرات موضعاً في منطقة صغيرة في واحد من كروموسومات الذبابة ينبغي فيه أن يكون الجين ذا الصلة أو الجينات ذات الصلة. بعد ذلك، في سبعينات القرن العشرين، عثر أنتونيو جارثيا - بيليدو وزملاؤه العاملون في مدريد طفرة جديدة في الموقع ذاته. إلا أن هذا المتحول/حامل الطفرة بدا مختلفاً للغاية. لم يكن قابلاً للحياة. بعبارة أخرى: سبب هذا التحول الموت الجنيني، اليرقات المتحولة لم تفقس البتة من علب بيوضها، في حين أن المتحولات الصلع، أي التي لم يكن لديها شعيرات، كلها كانت قابلة للحياة.

بقصد التعمق في دراسة هذا التحول المميت، استخدم بيليدو تقنية جينية لي عمل ذباباً فسيفسائياً، أي متعضيات مكونة من خليط من النسيج المتحولة والطبيعية. كأن يكون الجناح الأيمن متحولاً والأيسر طبيعياً. عندما صنع ذباباً فسيفسائية متحولة جزئياً بفعل التحول الجديد المميت وطبيعية جزئياً، فقد ماتت بعض الأجنة وعاش بعضها الآخر. كانت هذه النتيجة وليدة التنوع الكبير لإمكانية رسم الخطوط الفاصلة بين النسيج المتحولة والطبيعية باستخدام هذه التقنية. الذبابات الفسيفسائية التي عاشت كان لديها بعض الأجزاء التي كانت متحولة، والمفاجئ أن الأجزاء المتحولة كان لديها شعيرات طبيعية. لكن ماذا كانت تركيبة الأجزاء التابعة للذباب الفسيفسائي الذي مات في المرحلة الجنينية؟ قام جارثيا - بيليدو وزملاؤه بتشريح مئات أجنة الذبابات الفسيفسائية كي يحدد ما هي الأجزاء الجنينية التي قد تكون أساسية للبقاء على قيد الحياة في المراحل الجنينية الأولى. وجدوا أن جميع الأجنة الفسيفسائية غير القابلة للحياة كان لديها خليط من الأنسجة المتحولة في نفس المواقع الجوفية. إذ كانت أبحاث سابقة قد أظهرت أن الجهاز العصبي المركزي الخاص بالذبابة يتكون من هذا الموقع الجوفي (انظر الفصل الثاني)، فقد استُشِف أن التحولات الجديدة أثرت على نمو الجهاز العصبي المركزي تمامًا كما أثرت تحولات

الشعيرات على نمو الجهاز العصبي المحيطي. أكد الفحص المباشر للأجنة المتحولة هذه الفكرة، إذ أظهر خللاً منتشرًا وموثنًا خلويًا في النظام العصبي المركزي الناشئ.

في حين كان جارثيا - بيليدو وزملاؤه منكبين على هذه الجينات التي أصبحت تعرف بالجينات «المخلقة للعصبونات» ركز هارولد واينتراوب الذي كان يعمل في جامعة واشنطن على الجينات التي كان لها دورٌ مشابه في إنشاء العضلات. بدأ بخطوط خلوية مخبرية عادية تُدعى «الأرومات الليفية» وهي خلايا من النسيج الضام. أدخل واينتراوب الجينات الفاعلة في الخلايا العضلية في هذه الأرومات الليفية فيما يعرف بـ«تجربة سوء تعبير». واحدٌ من الجينات التي أساء واينتراوب التعبير عنها سببت تحول هذه الأرومات الليفية إلى خلايا عضلية هيكلية. الخلايا العضلية تشبه أي شيءٍ إلا الأرومات الليفية النجمية الشكل.

الخلايا العضلية عبارة عن بنى على شكل أنبوبٍ طويل وتكون مليئةً برزم منظمة من الأكتين والميوزين، وهي البروتينات التي تسبب تقلص العضلات. الأرومات الليفية لم تبدُ فحسب كالخلايا العضلية لكنها تتقلص في طبق الزرع تمامًا كالخلايا العضلية الحقيقية. تم التحكم بهذا التحول الخلوي الأعجوبي من الأرومة الليفية إلى عضلة بواسطة جينٍ مفرد هو منظمٌ رئيس للنمو العضلي.

البروتين المعمول من قبل هذا الجين هو عامل نسخٍ يطلق العنان ل ذخيرة كاملة من المسارات الجزيئية التي توجه النمو العضلي. عندما قورنت سلسلة الجينات المخلقة للعصبونات بتلك الخاصة بتخليق الخلايا العضلية، أصبح من الواضح أنهم يرمزون لعوامل نسخٍ غاية في التشابه البنيوي. عوامل النسخ الخاصة بالجينات المخلقة لكلٍ من الخلايا العضلية والعصبية موجودة في طول مملكة الحيوان وعرضها. من الذباب إلى الإنسان يُعَلَّم تحول الخلايا إلى منتهيات عصبية بواسطة نشاط عوامل النسخ الخاصة بتخليق الخلايا العصبية المرتبطة تطوريًا. شأنها في ذلك شأن عوامل النسخ المخلقة للخلايا العضلية، تحوّل عوامل النسخ المخلقة للخلايا العصبية عديدًا من الجينات الأخرى التي تقوم هي الأخرى بإنتاج عوامل نسخ تحوّل بدورها مزيدًا من الجينات.

إن هذا الشلال المنظم هو الذي يشاغل في آخر المطاف آلاف الجينات اللازمة لنمو العصبونات. الأمراض العصبية المسببة من قبل التحولات التي تكبح الجينات المخلقة للخلايا العصبية نادرة نسبية، ولعل ذلك مرده أن هذه الجينات شرط لازم لحياة الإنسان لزومه لحياة الحشرات.

أن تكون عصبوناً أو تكون حزازة عصبون

كل خلية جذعية عصبية في الجنين لديها القدرة على توليد العصبونات، لكن القيام بهذه الخطوة أبكر من اللزوم سيبدد أعداد الخلايا العصبية الجذعية ويقود بالتالي لعدم إنتاج العصبونات بالعدد الكافي. عندما تكون الخلية مستعدة لمغادرة دورة الخلية وتصبح عصبوناً فذلك بسبب أن مستوى عوامل النسخ المخلقة للخلايا العصبية قد وصلت إلى عتبة تتجاوز الدافع للبقاء في دورة الخلية. ما إن يتم الوصول إلى هذه العتبة حتى تتضخم بسرعة، لأن كل عامل من عوامل النسخ المخلقة للخلايا العصبية لا ينشط فحسب عديد من الجينات المستهدفة الأخرى ولكن أيضاً ينشط نفسه وجينات أخرى مخلقة للخلايا العصبية. من خلال هذا النمط الجيني الداعم لنفسه ولغيره تُدفع كميات وافية من عوامل النسخ المخلقة للخلايا العصبية إلى مشاغلة كل الجينات المستهدفة اللازمة التي تخول الخلية تحقيق مصيرها/منتهاها بوصفها عصبوناً. لكن في أولى مراحل هذه العملية، وقبل أن تبلغ عوامل النسخ العصبي العتبة التي تصنع من الالتزام بالمنتهى العصبي مصيراً محتوماً، يمكن للمسار المخلق للخلايا العصبية أن يُغلق. وغالباً ما يحدث هذا.

في الواقع، إن أعداداً كبيرة جداً من الخلايا العصبية تحاول أن تصبح عصبونات ولا بد من إيقاف بعضها! طوال كامل فترة توليد العصبونات، تُخاض المعارك بين أقرب الجيران الذين غالباً ما تكون خلايا شقيقة. تتنافس الخلايا لإبقاء جيناتها الخاصة المخلقة للخلايا العصبية شغالة وتطفئ تلك الخاصة بمنافساتها. الأسلحة المستخدمة في هذا التنافس هي مكونات لمسار جزيئي سقي باسم متحول آخر هو «الحزازة». المدهش هو أن أثر متحولات مسار الحزازة يكاد يكون على النقيض من أثر متحولات مخلقات الخلايا العصبية، ولو أن كلا السيناريوهين يفضيان إلى أجنة

ميتة. حذف الجينات المخلقة للخلايا العصبية يقود إلى جنين ليس لديه عصبونات، في حين أن حذف جين الحزازة يؤدي إلى جنين يتحول فيه عدد مفرد من الخلايا إلى خلايا عصبية فلا يتبقى عدد كاف لينتهي إلى المنتهيات غير العصبية. الجنين المبتلي بطفرة الحزازة يموت وهو على هيئة كتلة مستديرة لزجة من النسيج العصبي التي ليس لديها جلد ليفطيتها.

بدأت المختبرات حول العالم بمحاولة تصور كيف تعمل مسارات الحزازة. الحزازة عبارة عن بروتين يتموضع على الغلاف الخارجي للخلية. لديه قسم يقع ضمن الخلية وقسم خارجها. القسم الخارج الخلية يكون مستقبلاً يرتبط بقسم من بروتين آخر يدعى لجين الحزازة الذي يوجد على سطح الخلايا المجاورة. عندما يرتبط هذا اللجين فإنه يعرض الحزازة لإنزيمات محطمة للبروتين. يقطع أحد الإنزيمات الجزء الخارجي من الحزازة، وإنزيم آخر يقطع الجزء الذي داخل الخلية، الأمر الذي يحرر هذه القطع البروتينية من غشاء الخلية. ما حُرر من أجزاء الحزازة ضمن الخلوية ينجرف عبر الهيولى قبل أن يدخل نواة الخلية حيث تتصرف هذه الأجزاء كعوامل نسخ فتشغل الجينات الأخرى أو توقف عملها. في الحقيقة فإن من طليعة الجينات المستهدف تشغيلها من قبل الحزازة هي تلك المسؤولة عن إيقاف الجينات المخلقة للخلايا العصبية. يبدو هذا مباشراً وبسيطاً بما فيه الكفاية لولا المنعطف الذي يحيل هذه الحكاية البسيطة إلى خارجة عن المألوف.

الخلايا المخلقة للخلايا العصبية تشغل أيضاً لجين الحزازة، الأمر الذي يكمل دائرة تغذية راجعة إيجابية بين الخلايا المتجاورة التي تشرع في القتال فيما بينها على حق التحول لعصبون. الخلايا المزودة بعدد أكبر من الجينات المخلقة للخلايا العصبية تنتج عدداً أكبر من اللجينات وبذا تكون أكثر قدرة على كبح جاراتها من خلال مسار الحزازة الخاص بها. الخلايا المجهزة بعدد أكبر من الحزازات الناشطة ليست مكبوحة فحسب عن أن تصبح عصبونات، لكن أيضاً، وبسبب مستوى اللجين الأقل لديها تكون أقل قدرة على منع جاراتها من عمل ذلك. تضخم حلقة التغذية الراجعة الإيجابية هذه الفروقات الضئيلة جداً في إشارة الحزازة بين الخلايا المتجاورة. إذا بدأت مجموعة من الخلايا بمستويات متقاربة نوعاً ما من نشاط

الجينات المخلقة للخلايا العصبية ومن إشارة الحزازة، فلن يلزم أكثر من أقل درجات اختلال التوازن كي تتفعل الجينات المخلقة للجينات في خلية وتتوقف عن العمل بالكامل في جميع جاراتها. كما سنرى في الفصل السابع، فإن هذه المنافسة هي واحدة من أولى التصادمات الجبهية التي يتعين على العصبون الفوز بها إن كان له أن يصبح جزءاً من الدماغ.

رامون واي كايال وفردانية العصبونات

وُلد سانتياغو رامون واي كايال في عام 1852 في بيتيليا دي أراجون، وهي قرية في الريف الإسباني. تحدث في مذكراته الرائعة عن حبه للرسم أثناء طفولته وكيف تمنى أن يصبح رساماً. كان طفلاً ذكياً وعاصياً كاد أن يُطرد ذات مرة من المدرسة لرسمه كاريكاتورًا فظًا عن أحد مدرسيه على جدار القرية. تحدث كيف أن أباه أخذ أعمال ابنه الفنية كي يُقيم من قبل صديقه الذي كان فنانًا محترفًا. أعطى الفنان حكمًا مفاده: أن على الرغم من وجود مقدرة أكيدة لدى كايال اليافع، فإن من المستبعد أن يتمكن من أن يتمكن من كسب العيش عن طريق الفن. دفع هذا الخبر والده لتشجيع ابنه على أن يصبح طبيبًا، فدخل كايال مدرسة الطب بعد تردد. ذهب بعد التخرج في حملة إلى كوبا بوصفه طبيبًا عسكريًا، لكن ما لبث أن عاد بعد بضعة أشهر فقط وقد أفض مضجعه داء الملاريا والسل.

على الرغم من أن المرض لم يأخذ حياة كايال، فإنه أنهى مسيرته العسكرية والطبية بضربة واحدة. عندما تماثل للشفاء في آخر المطاف أثر أن يشق طريقه باحثًا في علم النسيج، الذي كان إحدى نقاط قوته في المدرسة الطبية، لاشتماله على الكثير من الرسم. في ذلك الزمن لم يُعرَف عن كيفية عمل الدماغ سوى أقل القليل، لكن في الوقت الذي كان قد مات فيه في عام 1934، كان كايال قد رسخ مكانته في التاريخ بوصفه أبا علم الأعصاب الحديث.

كان قد مر أكثر من قرنٍ من الزمن على التجربة التي قام من خلالها صاحب التجارب الكهربائية الشهير لويجي جالفاني بإظهار أن إعطاء صدمة كهربائية للعصب الوركي للضفدع من شأنه أن يسبب تقلص الرجل. لكن بقي الكثير مجهولاً عن كيفية

توليد الجهاز العصبي لكهربائيته الخاصة وعن كيفية عمل المنعكسات (العصبية). وجد علماء التشريح والنسج العاملون في القرن التاسع عشر أن العصبونات لديها امتدادات مايكروسكوبية خيطية تنبثق من أجسام خلاياها وأن بعضاً من هذه الامتدادات الدقيقة تلج في الأعصاب أو في المادة البيضاء للدماغ، حاولوا أن يفككوا الأعصاب وصولاً إلى خيوطها المجهرية، لكن كان من المستحيل في ذلك الوقت تتبّع هذه الامتدادات لأي مسافة تذكر كي يرى ماذا تفعل في نهاياتها البعيدة.

الدماغ مليء بمثل هذه التكوينات الشبيهة بالخيوط والتي تنبثق من كل مكان فيه وتبدو أنها يتناسج بعضها مع بعض. اقترح أن أصغر هذه الامتدادات يندمج بعضها في بعض وأن هذا الاندماج هو ما سمح للتيارات الكهربائية بالتدفق من عصبون لآخر يليه. فكرة الشبكة المستمرة من العصبونات المتداخلة هذه سُمّيت بـ«النظرية الشبكية للجهاز العصبي»، وروّج لها عالم الأنسجة العظيم كاميلو جولجي.

أخذ عديدون يشككون بالنظرية الشبكية في تسعينات القرن العشرين بعد أن أوضح عالم وظائف الأعضاء/الفيزيولوجيا تشارلز شيرينغتون بالأمثلة أن النظرية الشبكية للجهاز العصبي تبدو غير متوافقة مع بعض الحقائق الأساسية عن المنعكسات. أظهر شيرينغتون أنه عندما تقلص العضلة في معظم المنعكسات استجابةً لمنبهٍ حسي فإنَّ عضلتها المقابلة ترتخي. فعلى سبيل المثال: ينحو المنبه الذي يثير العصبونات الحركية التي تعصب العضلات القابضة إلى أن يكبح العصبونات التي تعصب العضلات الباسطة. هذه الحقيقة البسيطة تعني أنه عندما تدخل إشارة حسية النخاع الشوكي فإنها تؤدي إلى إثارة بعض العصبونات الحركية وتثبيط بعضها الآخر. يشير هذا ضمناً إلى أن العصبونات تتواصل باستخدام نوع من منطق «الزائد أو الناقص».

بالفعل نعلم الآن أن الدارات العصبية معمولة بالاعتماد على مثل هذه المبادئ. قد يثير عصبون عصبوناً آخر، والذي بدوره يثبط عصبوناً ثالثاً وهكذا دواليك. هذا النوع من المنطق لا يتفق بسهولة مع النظرية الشبكية حيث يبدو أن أي تغير في توتر الغشاء يُحفظ في إشارة تتدفق من عصبون إلى عصبون يليه. اقترح شيرينغتون

بدلاً من ذلك فكرة أن العصبونات تتواصل من خلال وصلات متخصصة تُدعى «مشابك» وأن المشابك يمكن أن تكون تحفيزية أو تثبيطية.

بعد ذلك قدم كايل الذي كان يتميز طموحاً وفضولاً. لم يرد فحسب أن يحل الجدل حول الفرضية الشبكية إزاء المشبكية، بل أراد أيضاً أن يستكشف الدماغ ليعلم أي نوع من الخلايا يتكون منها. أراد أن يعرف كثيرًا، أراد أن يعرف كيف يتأتى لكثرة النسيج هذه أن تفكر، لكن كل هذه الأهداف كانت متوقفة على إذا ما كان قادرًا على العثور على طريقة لرؤية كيف تبدو العصبونات الإفرادية بالتفصيل، بما في ذلك أكثر امتداداتها دقة. بدأ كايل بالبحث عن مختلف الطرق التي تمكن من صبغ العصبونات في قطع من النسيج العصبية التي استحصل عليها من الحيوانات وجثث الإنسان. قام بإحياء وتحسين طريقة صباغ كان قد اخترعها ومن ثم هجرها كاميلو جولجي. تعمل طريقة جولجي، كما أصبحت تُسمى في يومنا هذا، من خلال حقن النسيج بمحلول فضة وتحفيز تبلور هذا المحلول في العصبونات كيميائيًا بحيث تغمق كل زاوية من زوايا العصبونات المصبوغة.

التقنية دقيقة للغاية ومجهدّة وغير مضمونة النتائج. أحيانًا لا تنجح على الإطلاق، إذ تصبغ كل شيء بالسواد في بعض الأحيان، وفي أحيانٍ أخرى لا تصبغ باللون الأسود سوى بضعة عصبونات، والحال دائمًا هو أن مسألة أي أنواع من العصبونات تنصبغ هي مسألة لا يمكن التحكم بها ولا توقعها.

عندما نجحت تقنية جولجي في تعليم بضع خلايا فقط، أسرّ كايل بالتفاصيل التي أظهرتها عن العصبونات المفردة «التي تبرز فيها أدق الغصينات... بدقة لا تضاهي بعد أن توضع على خلفية صفراء شفافة». عدم مضمونية الطريقة كان ما دفع جولجي لتركها، في حين رأى كايل في هذا الجانب من طريقة جولجي طريقًا من شأنه أن يمكنه من رؤية العصبونات ورسمها في كليتها. كان هذا بالضبط ما أرادته لمساعيه العظيمة. كرس حياته ليشذب طريقة جولجي ويستخدمها في فحص التشريح التفصيلي لعصبونات أدمغة كل أنواع الحيوانات والناس. عمله الرئيس، علم نسيج الجهاز العصبي الخاص بالإنسان والفقاريات، المنشور في عام 1909 ما زال

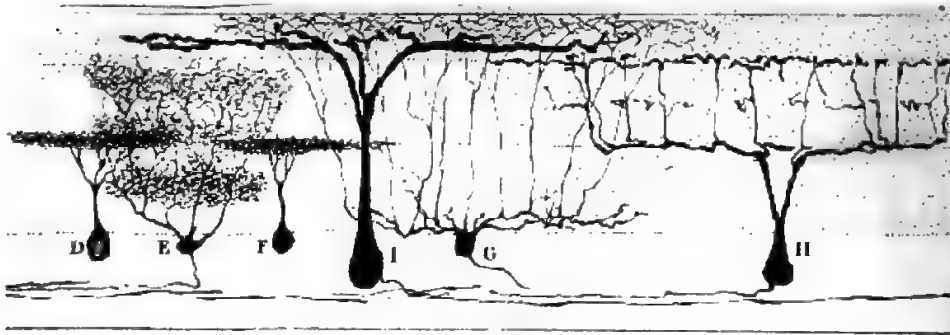
معتمدا بقوة من قبل علماء الأعصاب في يومنا هذا، لأن معظم مشاهداته ورسوماته التفصيلية لمختلف أنواع العصبونات لا تضاهى وما تزال مفيدة من الناحية العلمية إلى حد كبير. تعرف كايال على مئات أنواع العصبونات التي تصبغت بشكل قوي وصولاً إلى أدق تفصّلاتها، التي تنتهي بوضوح في مواقع الاتصال مع العصبونات الأخرى. كان هذا دليلاً دامغاً ضد النظرية الشبكية، التي استغني عنها، بسبب عمل كايال بالدرجة الأولى، لصالح منظورنا الحالي عن الجهاز العصبي، والمعروف بمذهب العصبون. يتلخص مذهب العصبون ببساطة بأن كل عصبون هو خلية مفردة وأنها تتواصل مع الخلايا الأخرى من خلال وصلات متخصصة هي المشابك التي تنبأ بها شيرينجتون.

إلا أن جولجي لم يثق بنتائج كايال وتمسك بالنظرية الشبكية. تقاسما في عام 1906 جائزة نوبل بوصفهما غريمين مريرين. لم تحسم القضية حتى خمسينات القرن العشرين وبالجوء إلى المجهر الإلكتروني الفائق الدقة والذي زود صوراً للأغشية الخلوية للعصبونات، مظهرًا أن كل عصبون محاط بالكامل بغشائه الخلوي الخاص. أظهرت الصور أيضًا عديدًا من المشابك العصبية، تمامًا كما تصور شيرينجتون. حتى جولجي كان سينبغي له أن يتخلي عن النظرية الشبكية إزاء دليل كهذا، إلا أنه كان قد توفي في عام 1926.

ألهمت جهود كايال لفهم العصبونات الرسام - الفنان الذي في داخله. رسم رسومات صاعقة في دقتها ومبهرّة في جمالها والتي تُعرّض الآن في المعارض الفنية في طول العالم وعرضه (الرسم 4.1). قال كايال في مذكراته: «لا بد أنني رسمت أكثر من 12000 رسمة. تبدو للإنسان العادي غير المتخصص كرسومات غريبة ذات تفاصيل تقيس أبعادًا من رتبة الميكرون، إلا أنها تكشف العالم الغامض لمعمارية الدماغ... كعالم الحشرات الباحث عن الفراشات الملونة، سعى اهتمامي في حدائق المادة الرمادية للدماغ خلف الخلايا ذات الأشكال الرقيقة والأنيقة، فراشات الروح الغامضة التي قد تكشف لنا رفرفات أجنحتها يومًا عن أسرار الدماغ».

لم يكن ليتأتى لكايال أن يعلم من النظر إلى تشريح العصبون كيف يمكن له أن

يختلف وظيفياً عن العصبونات الأخرى. فعلى سبيل المثال: لم يكن من الممكن لكايال أن يعرف أي العصبونات تطلق نواقل عصبية تحفيزية عند مشابكها وأياً تطلق نواقل عصبية تثبيطية. الدراسات الفيزيولوجية والجزيئية منذ زمن كايال وإلى الآن قد وسعت معرفتنا بكل أنواع الخلايا على نحو كبير. يعمل معهد آلن لعلم الدماغ في سياتل بالتعاون مع العديد من المختبرات في أنحاء العالم لإنشاء جدول كامل لأنواع العصبونات بالاعتماد على تحليلها وفقاً لخصائصها التشريحية والوظيفية والجزيئية. فعلى سبيل المثال: يظهر الرسم 4.2 نوعاً فرعياً واحداً فقط من الخلية العقدية الشبكية الموجودة في مختبر جوش سانس في جامعة هارفرد، وهي نوع فرعياً واحداً من عشرات الأنواع الفرعية في شبكية الفأر. هذا النوع حساس بصورة خاصة للأشياء التي تتحرك نزولاً في الحقل البصري، ومن المذهل رؤية كيف أن تغصنات هذه العصبونات جميعها قد نمت وتفرعت باتجاه الأسفل. هذه السمة في تشريحية العصبون، والتي تشكل بوضوح مفتاحاً لحساسيته للحركة هبوطاً، تبدأ في التطور في الرحم، وذلك قبل أن تكون الرؤية ممكنة بكثير.



١٨٢٩

الرسم 4.1 رسم كايال لبعض الأنماط المختلفة من الخلايا العقدية الشبكية. وهي مأخوذة من مقطع عرضي لشبكية حيوان من الثدييات. هذه الصورة تم تقديمها في لفظة كريمة من معهد كايال، «إرث كايال»، ومجلس البحوث الوطني الإسباني (سي إس آي سي) في مدريد، إسبانيا.



١٠٠ ميكرومتر

الرسم 4.2 نوع محدد من الخلية العقدية الشبكية في شبكية الفأر هذا النوع تحديداً من الخلية العقدية الشبكية حساس للحركة الهابطة. لاحظ أن تغصنات هذه العصبونات كلها تتجه إلى الأسفل عندما تُرى الشبكية من الأمام، الأمر الذي يظهر علاقة واضحة بين تشريحية العصبون ووظيفته. من قبل جاي ليو وجاي آرسانس. 2017. «تحليل خلوي وجزئي لتخلق الغصينات في نمط الخلايا الشبكية الذي يتحسس التباين اللوني والحركة الجوفية». مجلة علم الأعصاب 37: 62 - 12247. (الصورة قدمها جوش سانس مشكوراً)

الطبع الخلوي والتنشئة الخلوية

قام الراحل سيدني برينر الذي فاز بجائزة نوبل عن عمله في علم الأحياء النمائي والجزئي بمباينة استراتيجيتين مختلفتين بقصد تحقيق هدف التعرف على نوع الخلية. الاستراتيجية الأولى اعتمدت على السلالة والنسب، ودعاها برينر بـ«الطريقة الأوروبية»، حيث ما يتصدر الأهمية هو من هم أسلافك. «أما الطريقة الثانية المعتمدة على الموقع فدعاها بـ«الطريقة الأمريكية»، حيث تنبع الأهمية بالدرجة الأولى ممن يكون جيرانك».

عمل برينر على الدودة السلوكية الصغيرة، الريداء الرشيق، التي لا تمتلك سوى 959 خلية في كل جسمها بعد البلوغ. قام برينر ورفاقه بتسجيل كامل التاريخ الخاص بنسب كل خلية من خلايا الدودة الناضجة وصولاً إلى البويضة الملقحة المفردة (انظر الفصل الرابع). وجدوا أن سلالة كل خلية تقريباً لا تختلف من دودة لدودة، الأمر الذي يشير إلى أنه من الممكن أن يكون النسب التأثير المهيمن على المصير الخلوي. كانت صياغة برينر لهذا الاكتشاف هي أن هوية نوع الخلية في هذا النوع تتحقق تبعا للخطة الأوروبية.

لا بد للآليات المعتمدة على النسب والسلالة أن تتضمن تمييز تأثير ما من خلية أم إلى خلية ابنة. لكن ما الذي يمكن للخلية الأم أن تعطيه للخلية ابنة فتؤثر على مصيرها؟ ظهرت طبيعة واحد من هذه المؤثرات الخلوية الموروثة من خلال استكشاف بعض متحولات الريداء الرشيق. إذا دغدغت ذيل دودة سلوكية فستطوى على نفسها باتجاه الأمام، أما إذا دغدغتها على رأسها فستتلوى إلى الخلف. كل ريداء رشيق لديها فقط ستة عصبونات حساسة للمس على طول جسمها. ترسل هذه العصبونات رسائل لعصبونات أخرى، بما في ذلك العصبونات الحركية التي تحدد اتجاه الحركة. بحث مارتن شالفي في جامعة كولومبيا عن متحولات لم تكن تستجيب للدغدة. تعرف على قرابة دزينة من الجينات التي كانت متضمنة في تنمية العصبونات الحساسة للمس.

كل من هذه العصبونات الحساسة للمس لديه النسب ذاته إجمالاً. كل خلية عصبية هي الحفيدة النهائية لمجموعة من ست خلايا تدعى «كيو» وتنقسم دائماً بطريقة تنتج ابنة أمامية وأخرى خلفية. إنها الابنة الخلفية التي دائماً ما تكون الجدة لخلية للمس. في واحدة من أولى المتحولات غير المستجيبة للمس التي وجدها شالفي، تقوم خلايا كيو بإنتاج ابنة أمامية كالمعتاد، إلا أن الخلية ابنة الخلفية بدل أن تكون جدة للعصبون الحساس للمس، تصبح نسخة عن أمها. تنقسم هذه الخلية ابنة الخلفية بدورها لتنتج ابنة أمامية أخرى ونسخة أخرى عن ذاتها، وهكذا دواليك. بالتالي لا تتولد جدة العصبون الحساس للمس أبداً في هذه المتحولة، الأمر الذي يعني حتماً أن العصبونات الحساسة للمس لا تولد أبداً. تحول آخر يؤثر في أم خلية

اللمس التي تولد عادةً نوعين مختلفين من العصبونات، واحدٌ منها فقط حسّاسٌ لللمس. في هذه المتحولة تنتج الخلية الأم اثنين من العصبونين الآخرين بدلاً من واحدٍ من كلا النوعين، ومرةً أخرى بالتالي لا تُصنع العصبونات الحساسة لللمس أبداً.

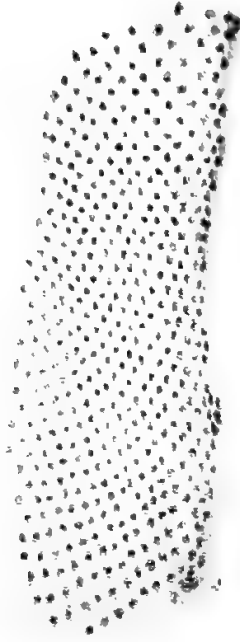
يُظهر التحليل الجزيئي للجينات المتأثرة بهذين المتحولين أن كلاهما يعملان عوامل نسخ. أول عاملي النسخ يصبح فاعلاً في الجدة الأساس. يفغل عامل النسخ هذا جيئاً ثانياً يتلو في هذه السلالة، أي في أم العصبون الحساس لللمس. عندما يولد عصبونٌ جديد أخيراً في حيوانٍ طبيعي فإن عاملي النسخ لديه يعملان معاً لتفعيل الجينات اللازمة لتمييزه المستقبلي بوصفه عصبوناً حساساً لللمس. يبدو أن مثل هذه النظم المبنية على الذرية والتي تراكم فيها الخلايا وبناتها عوامل النسخ بالتسلسل قبل أن تعمل عوامل النسخ هذه معاً لتؤثر على خيارات هوية الخلية عند خطواتٍ محددة من شجرة الذرية، تنطبق على جميع السلالات في الدودة السلوكية.

إذا كانت كل العصبونات في الجهاز العصبي الخاص بالدودة السلوكية تأتي من أوروبا، فلا بد أن كل العصبونات في ذبابة الفاكهة تأتي من أمريكا. مثل أعين جميع الحشرات، تتكون عين الذبابة من مئات الأوجه التي يكون كل واحدٍ فيها عبارة عن عين صغيرة مجهزة بعدستها المركزية الصغيرة. تحت كل واحدةٍ من مئات العدسات الصغيرة هذه ثمة شبكية صغيرة تتكون من ثمانية عصبونات مختلفة مستقبلية للضوء وعدة أنواعٍ مختلفة من الخلايا الأخرى. قد يبدو من المنطقي، في المخطط الأوروبي، أن تأتي العصبونات المستقبلية للضوء ثمانيتها من خلية واحدة هي جدة كبرى، إلا أن الحال ليس كذلك. أي خلية حديثة الولادة في شبكية الذبابة يمكنها أن تتخذ عدداً من مختلف المصائر الخلوية، والخيار مفتوح على مصراعيه دون اعتبارٍ لسلالة الخلية وغير مرتبطٍ بالته مع أي نوعٍ من الخلايا قد تختاره شقيقتها. عندما تكون عين الذبابة في طور التشكل يبدو أن الخلية الأم ليس لها أي تأثير على مصير بناتها.

كيف تتركب عين الذبابة إذاً؟ تكون كل الخلايا المتولدة حديثاً سواسية، لكن من خلال عملية الكبح بواسطة الحزازة من قبل الخلايا المحيطة (كما نوقش في مكان

سابق من هذا الفصل) يتم فرز الخلايا المتوضعة في مسافات منتظمة كي تصبح عصبونات. تقوم بتصعيد جيناتها المخلقة للعصبونات. كل واحدة من هذه الخلايا العصبونية، ستصبح الموحدة لتعقد صغير من الخلايا التي تشكل وجهها واحدا للعين. يتشكل التعقد عندما تقوم الخلية الموحدة بدعوة أقرب جيرانها للانضمام إلى التعقد بطريقة منظمة. بانضمام الخلايا إلى التعقد تكتسب مصائر الخلية المحددة. كل خلية تنضم إلى التعقد في مكان محدد تتلقى إشارات من جاراتها اللواتي انضمن إلى التعقد سلفًا. تقوم هذه الإشارات بتفعيل توليفات من عوامل النسخ التي تحدد ما نوع خلية العين التي ستصبحه الخلية المتلقية. شُبّهت هذه العملية بالكيفية التي ينمو من خلالها البلور، ويمكن بالفعل اعتبار عين الذبابة نوعًا من البلور العصبي المكون من الخلايا التي تصل إلى مصيرها لا من خلال النسب والسلالة، بل من خلال توظيفها في نسيج ذاتي التنظيم. تجتاح موجة التبلور الخلوي هذه عين الذبابة التي في طور النمو كموجة تتجه نحو بحر من الفوضى الخلوية فتترك في إثرها مصفوفة من الأعين الصغير النامية (الرسم 4.3).

الجهاز العصبي المركزي الخاص بالربداء الرشيقة وشبكية الذبابة هي للحقيقة أمثلة متطرفة عن «الطريقتين الأوروبية والأمريكية». السلالة والنسب تحكم الأولى والبيئة الخلوية تحكم الثانية. يمثل هذان المثالان أيضًا ما يمكن تسميته «الطبع الخلوي» مقابل «التنشئة الخلوية». يتضح أن معظم العصبونات، وخاصة تلك التي في الأدمغة الكبيرة، تستخدم توليفة معقدة من التأثيرات الداخلية والخارجية لتصل إلى مصائرها الخلوية النهائية. قد تقود إشارة خارجية إلى تفعيل عامل نسخ يصبح عاملاً داخلياً بالنسبة للخلية. قد يخول عامل النسخ هذا هذه الخلية باتخاذ الخطوة التالية على الطريق المؤدي لمصيرها النهائي من خلال تفعيل الجينات التي ترمز للمستقبل الذي يجعل الخلية تستجيب لإشارة جديدة. إذا استقبلت الخلية هذه الإشارة فإنها تفعل عامل نسخ جديد وهكذا دواليك.



الرسم 4.3 تشكّل بلور شبكية ذبابة الفاكهة العصبي. على اليمين، تبدو الخلايا غير منظمة، أما على اليسار فقد نظمت الخلايا نفسها في تعقّدات سوف تصبح أوجه الشبكية الناضجة. قرب المركز، بالأحرى عند ثلثي الطريق من ضلع الشبكية نحو ضلعها الآخر، يمكن رؤية الخط الذي يفصل الخلايا غير المنظمة عن تلك المنظمة والذي يتضح باجتياح موجة التبلور الشبكية من يسارها إلى يمينها. (هذه الصورة المرسومة من قبل تانيا وولف مأخوذة من ملصق موضوع في المقالة التي حررها مايكل بايت و ألفونسو مارتينيز أرياس ونُشرت في عام 1993 تحت عنوان نمو ذبابة الفاكهة السوداء البطن من قبل مطبعة كولد هاربر لابوراتوري).

قدمت دراسة العصبونات الحركية في النخاع الشوكي مثالاً رائعاً عن كيفية وصول العصبونات في النخاع الشوكي لقرار بشأن نوع العصبونات الأساسي والفرعي الذي ستصبحه. أظهر توم جيسيل وزملاؤه في جامعة كولومبيا أن الخلايا في الجانب البطني من الأنبوب العصبي وفي استجابة لقنفذ سونيك تقوم بتفعيل عوامل النسخ التي تحول هذه الخلايا إلى عصبونات حركية. لكن عوامل النسخ التي تفعّلها استجابةً لقنفذ سونيك تكون في جميع العصبونات الحركية. هذه عصبونات حركية «عمومية» لم تؤسّم بعد بتفاصيل مصائرهما، من قبيل أيّ من عضلات الجسم 600 أو نحو ذلك سيكون من شأنها أن تعصبها. تفرّع العصبونات الحركية إلى

أنواع مختلفة هو عملية تدريجية..

فأولاً يكون التفرع وفقاً لـ «أعمدة حركية» تُرتب العصبونات الحركية التي تعصب الرأس والذراعين والجذع والرجلين في أعمدة مختلفة على طول النخاع الشوكي بفعل عوامل نسخ هوكس (انظر الفصل الثاني)، التي تعمل مع عوامل النسخ العمومية للعصبونات الحركية لتعطي العصبونات الحركية هويات أعمدة. الأعمدة الحركية تنقسم بدورها إلى تلك التي تعصب العضلات القابضة وتلك التي تعصب العضلات الباسطة. هذا التقسيم الفرعي هو نتيجة لكوكبة إضافية من عوامل النسخ التي تنظم ذاك الخيار. في آخر الأمر تصبح العصبونات الحركية مخصصة لتعصيب عضلاتٍ إفرادية بعينها. يشكل هذا أعلى مستويات تخصص العصبونات الفرعي وهو معروف باسم هوية «المسبح الحركي». هوية المسبح الحركي هي بالطبع نتيجة لتفعيل مجموعة أخرى من عوامل النسخ.

تعرف جيسيل وزملاؤه على عديد من المكونات الخاصة بمسارات الإشارة وشالات عوامل النسخ التي تنتهي بالتعبير عن عوامل نسخ المسبح الحركي. مثال عن أحد عوامل النسخ الخاصة بمسبح النسخ هو Pea3 والذي يعبر عنه بالعصبونات الحركية التي تعصب عضلة الكتف المعروفة باسم العضلة الظهرية العريضة. تُستخدم العضلة الظهرية العريضة للحركة الأمامية في رباعيات الأرجل (كالقتران والأحصنة) وفي التقريب (تقريب الذراع إلى الجسم) في ثنائيات الأرجل (كالبشر والطيور). لا تنمو العصبونات الحركية المعصبة للعضلة الظهرية العريضة في القتران التي لديها طفرة في عامل النسخ Pea3. نتيجة لذلك تضرر العضلات الظهرية العريضة من جراء نقص التعصيب وتعاني الفأرة من مشكلات في المشي والركض.

بسّط عمل جيسيل وزملاؤه عن أنواع العصبونات الحركية شيئاً شبيهاً بالمنطق الجزيئي الذي تكتسب من خلاله العديد من العصبونات مصائرهما النهائية. يحدث تراكم عوامل النسخ من خلال التفاعل ما بين النسب والبيئة الخلويين. يمكن أن يُستخدم مثل هذا المنطق من قبل الباحثين في تنمية خلايا جذعية جنينية في النسيج المزدرعة بغية تحويلها إلى أنواع محددة من الخلايا في الجسم، بما في ذلك

أنواع محددة من العصبونات. تعريض الخلايا الجذعية الجنينية لمضادات BMP يحيلها إلى خلايا جذعية عصبية، في حين يؤدي تعريضها إلى الكمية الصحيحة من قنفذ سونيك إلى تحويلها إلى عصبونات حركية عمومية، أما تعريض هذه العصبونات الحركية إلى حمض الريتينويك فيؤدي إلى تفعيل جينات هوكس التي تدفع هذه العصبونات الحركية لأن تصبح أنواعًا محددة من العصبونات الحركية.

من خلال فهم المبادئ النمائية الخاصة بتحديد النوع الخلوي أصبح من الممكن استخدام الخلايا الجذعية الجنينية من الإنسان لتوليد أي نوع تقريبًا من الخلايا في جسم الإنسان أو دماغه بغية دراستها أثناء زرعها وإجراء البحوث عليها لمعرفة العلاجات المحتملة لمختلف الأمراض، بما في ذلك أمراض الجهاز العصبي. يستخدم الباحثون هذه الاستراتيجيات أساسًا للبحث من خلال صفحة زراعة النسيج عن علاجات تستهدف أنواع عصبونات بعينها وأمراضًا تنكسية كداء باركينسون.

مواجهة القدر وورم الخلايا البدائية العصبية

تأتي العصبونات التي تستوطن الجهاز العصبي المحيطي من سلالات متجولة. رحلات الجهاز العصبي الجنيني هذه تكتسب مصائرهما من خلال أسفارهما. ينشأ الجهاز العصبي المحيطي من خلايا اللحاء العصبي (انظر الفصل الثاني) التي تحتل في بادئ الأمر أكثر مناطق الأنبوب العصبي ظهارية. بعد أن ينغلق الأنبوب العصبي ببرهة، تبدأ خلايا اللحاء العصبي بالهجرة من الأنبوب العصبي وتساfer في أنحاء الجسم. تتكاثر هذه الخلايا أثناء هجرتها وتساfer جحافل خلايا اللحاء العصبي على طول ما لا يحصى من المسارات المختلفة وصولًا إلى محطاتها النهائية في أقاصي أنحاء الجسم. تولد خلايا اللحاء العصبي جميع أنواع الخلايا. فهي تصنع خلايا العضلات الملساء والغضاريف والعظام والأسنان والخلايا الصباغية والخلايا المفترزة للهرمونات وجدران الأوعية الدموية، كما تصنع أيضًا كامل الجهاز العصبي المحيطي. يتكون الجهاز العصبي المحيطي من أربعة أقسام: الجهاز العصبي الودي («واجه أو اهرب»)، والجهاز العصبي نظير الودي («ارتح واهضم وتزاوج»)، الجهاز العصبي المعوي (الذي يعصب الأمعاء) والجهاز العصبي الحسي المحيطي.

أول تحدّ تواجهه الخلية اللحائية العصبية هو الانفلات من الأنبوب العصبي. الأنبوب العصبي عبارة عن ظاهرة تنماسك فيها الخلايا من خلال جزيئات غروية تستخدمها الخلايا العصبية كي تلتصق إحداها بالأخرى. ترخي الخلايا اللحائية العصبية هذه الاتصالات اللاصقة مع جاراتها وبعد ذلك تبدأ بشقّ طريقها من خلال الهضم الإنزيمي للجدار الخارجي للأنبوب العصبي الذي يتكون من مصفوفة ثقيلة من المواد خارج الخلوية كالكولاجين. ما إن تتحرر خلايا اللحاء العصبي من قيد الأنبوب العصبي حتى تبدأ بالهجرة. بهذا المعنى تكون خلايا اللحاء العصبي أشبه بالخلايا السرطانية التي تصبح نقيليّة من خلال استخدام استراتيجيات مشابهة كي تفلت من نسجها الأصلية وتهاجر لتغزو نسجاً أخرى.

بين أواخر ستينيات وأوائل سبعينات القرن العشرين قامت نيكول لي دوران في جامعة نانتييز في فرنسا بابتكار طريقة بسيطة للتعرف على كل ذرية خلايا اللحاء العصبي المهاجرة. كانت الطريقة معتمدةً على اكتشافها أنه تحت عدسة المجهر يمكن التمييز بسهولة بين خلايا طائر الفري وخلايا الدجاج. عندما قامت لي دوران بزرع خلايا من الفري في الدجاج وبالعكس فقد كان يمكنها دائماً التمييز أي الخلايا قدمت من المضيف وأيها من الواهب. بعد أن رسمت خريطة المسارات التي اتخذتها الخلايا العصبية في هجرتها إضافةً إلى النسج المعمولة منها، أرادت لي دوران أن تعرف إن كانت الهجرات عينها ذات تأثير على مصائر الخلايا.

في تجربة كلاسيكية، قامت بنقل قطع من اللحاء العصبي الذي في طور ما قبل الهجرة من منطقة الرقبة لأجنة الدجاج إلى منطقة الجذع لأجنة الفري. وجدت أن خلايا اللحاء الخاصة برقبة الواهب، إن تم نقلها إلى منطقة الجذع، فستهاجر على طول مسارات الجذع وتتمايز إلى مشتقات خلايا جذعية (أي إلى عصبونات حسية وودية). وبصورة مكافئة فإن خلايا اللحاء العصبية الخاصة بالجذع والمنتمة إلى طور ما قبل الهجرة إذا تم نقلها إلى منطقة الرقبة، فستهاجر الخلايا السلفية وفق مسارات تتخذها عادةً خلايا اللحاء العصبية من العنق وتصبح أنواع الخلايا التي تشتقّ في المعتاد من خلايا اللحاء العصبية العائدة للعنق (أي عصبونات نظيرة ودية ومعوية). برهنت هذه التجربة أن خلايا اللحاء العصبية في بداية هجرتها تكون حرة

في اختيار مصائرنا الخلوية النهائية اعتمادًا على ما تلاقيه في أسفارها.

تنشأ الأمراض البشرية من عيوب تطرأ على هجرة خلايا اللحاء العصبية وتحديد نوعها. فعلى سبيل المثال: ينجم داء هيرشسبرونغ من فشل خلايا اللحاء العصبية الخاصة بمنطقة الرقبة في الهجرة إلى الأمعاء، الأمر الذي يفضي إلى عدم تكون الجهاز العصبي المعوي بالصورة الصحيحة. دون التحكم العصبي الملائم لن تستطيع الأمعاء التقلص وتحريك البراز كما يجب. تصبح الأجهزة الهضمية الخاصة بالمواليد المصابين بداء هيرشسبرونغ مغلقة وممتلئة. يلزم عمل جراحي لإزالة أي جزء من الأمعاء يعوزه التعصيب. مرض مخيف على نحو خاص قد يصيب اللحاء العصبي هو ورم الخلايا البدائية العصبية، وهو ورم خبيث يصيب الأطفال على نحو هجومي رغم ندرته.

معظم أورام الخلايا البدائية العصبية تنأتى من خلايا سلفية تدعى «الأرومة الودية» التي عادةً ما تولد عصبونات الجهاز العصبي الودي، أو الخلايا المفرزة للأدرينالين الخاصة بالغدد الكظرية. بدلًا من أن تتميز بالكامل، تتابع أورام الخلايا البدائية العصبية التكاثر وتصنع أورامًا في أي مكان على طول المسار من العنق إلى الحوض، وذلك غالبًا قبل أن تصل إلى وجهاتها النهائية وتحقق مصائرنا النهائية. لأن هذا السرطان غالبًا ما ينشأ في نمط خلية مهاجر أساسًا، فغالبًا ما يكون قد انتقل أساسًا في وقت اكتشافه. ثمة توازن دقيق بين التمايز والتكاثر في خلايا اللحاء العصبي، وورم الخلايا البدائية العصبية ينجم عندما تميل كفة التوازن لصالح التكاثر. نادرًا، دون علاج آخر يميل التوازن مجددًا لصالح التمايز فتتكص الأورام عفويًا. ما إن تتميز الخلايا إلى عصبونات، حتى تكف عن الانقسام إلى الأبد، ولذا يكون ورم الخلايا البدائية العصبية، شأنه شأن الورم الأرومي الشبكي (انظر الفصل الثالث)، مرضًا خاصًا بالطفولة الأولى.

البعد الرابع (الزمن)

من الواضح أن مكان توضع الخلية ضمن أبعاد الجسم الثلاثة يمكن له أن يؤثر في مصيرها. لكن ثمة بعد رابع يجب حساب حسابه: الزمن. السؤال هو إذا ما كان للزمن

أو ترتيب الولادة تأثير معتبر على المصير واحد من أوضح الأمثلة من البعد الزمني للمصير الخلوي في الجهاز العصبي هو أن العصبونات تنزع لأن تولد قبل الخلايا الدبقية. تم استكشاف هذه القضية في الجهاز العصبي المحيطي. أول وصول خلايا اللحاء العصبي إلى مقصد يرشدها بأن تصبح جزءاً من الجهاز العصبي المحيطي. يكون من الممكن لها أن تصبح إما عصبونات وإما دبق عصبي، إلا أن أول الخلايا وصولاً دائماً ما تصبح عصبونات لأن هذا هو ميلها الجوهري.

ما إن تتحول إلى عصبونات حتى تبدأ بفرز بروتين يمنع من يصل متأخراً من خلايا اللحاء العصبي من التحول إلى عصبونات. بتراكم العصبونات يتعاظم مستوى البروتين المانع فتتعرض خلايا اللحاء العصبي المتأخرة عن الحفلة لمستويات كافية من المثبط الذي يمنعها من التحول إلى عصبونات. تصبح خلايا دبقية بدلاً من ذلك. انتقال مشابه من العصبون إلى الدبق (وتحديداً الخلايا النجمية) يحدث في السلالات العصبية في الجهاز العصبي المركزي.

تشير فكرة أن الخلايا المولودة في زمن معين يمكنها أن تؤثر في مصير الخلايا المولودة في زمن تالي إلى آلية أساسية في الساعة النمائية. مضى كريس دو وزملاؤه في جامعة أوريغون إلى ما هو أبعد فقدموا الدليل على آلية عدّ جزيئية متأصلة في نمو الجهاز العصبي المركزي الجنيني لذبابة الفاكهة. شيء شبيه بدوران رقاص ساعة قديمة حول ميزان الساعة الذي يسمح لمسنن بالدوران خطوة إلى الأمام مع كل تأرجح. ما يتم عدّه في ذرية الخلية العصبية في جنين الذبابة هو ليس تأرجح رقاص الساعة، بل دورات الانقسام الخلوي. الأرومات العصبية التي درسها دو وزملاؤه دائماً ما تنقسم على نحو غير تناظري فتننتج خلية ابنة كبيرة تبقى كأماً أرومة عصبية وابنة أخرى أصغر، وهي خلية سلفية ثانوية تدعى «الخلية العقدية الأم»، أو GMC.

كل خلية عقدية أم تنقسم مرة أخرى فتننتج عصبونين ناضجين. أول خلية عقدية أم (GMC1) خاصة بأرومة عصبية بعينها تنتج عصبونين بمصيرين فرديين مختلفين لكن غالباً مرتبطين. فعلى سبيل المثال: يمكن لكتا الابنتين أن تصبحا

عصبونين حركيين. الخلايا العقدية الأم التي تنشأ لاحقاً تصنع أوتولغا أخرى من العصبونات. يمكن GMC3 أن تصنع عصبونين متوسطين منبطين بمحاور عصبية قصيرة. بالتقسيم على نحو غير تداخلي، تمر الأرومات العصبية بسلسلة ثابتة من التعبير عما أسماه دو موعامل نسخ مؤقتة، (TTFs). فتلعبها «TTF2»، «TTF1»، و«TTF3» وهكذا. (ولو أن كل TTF بالطبع لديه اسم الجين البيولوجي الغريب الخاص به).

خلال كل دورة خلوية ثمة تبديل من TTF إلى TTF الذي يليه عندما تنقسم أرومة عصبية معبرة عن TTF1 على نحو غير تداخلي، توت أبتها الصغرى، GMC1، تعبير TTF1. تظل الالبنة الكبرى أرومة عصبية لكن تستبدل بـ TTF2. TTF2، بحيث توت أبتها التالية (GMC2). الأرومة العصبية الالبنة تنتقل عندئذ إلى TTF3 والأرومة العصبية تطفئ TTF2 وتطفئ TTF3 وهكذا. نواليك مع كل انقسام خلوي يمضي العداد خطوة إلى الأمام، والتتسلسل الجديدة تسبب توليد أنواع خلوية جديدة. الآلية المسؤولة عن سلسلة TTF تكون مرتبطة بدورة الخلية والمضي قدماً، لأن كل TTF في الأرومة العصبية يعزز التعبير عن TTFs التي تتولد في حين يقمع التعبير عن سابقتها.

يشكل تراصف مختلف أنواع الخلايا في القشرة الدماغية (الفصل الثالث) مثالاً ممتازاً عن سير النمو قدماً وعن لاعكومية التوغل بعيداً في طريق من الطرق. تكون الطبقات العميقة من القشرة الدماغية ممثلةً بالعصبونات الكبيرة المولودة مبكراً ترسل محاور عصبية للعهاد والدماغ الأوسط والدماغ المؤخر والنخاع الشوكي. تقوم عصبونات الطبقات الوسطى الأصغر حجماً من سابقتها والتي تتولد بعدها بإرسال محاورها العصبية إلى الطبقات القشرية العليا. العصبونات المتوسطة الحجم المقطرة لأعلى طبقات القشرة على الإطلاق تتولد أخيراً وترسل محاورها العصبية إلى مناطق قشرية أخرى.

في ثمانينات القرن العشرين، تحزت سو ماك كونل وزملاؤها في جامعة ستانفورد إذا ما كانت عصبونات حديثي الولادة تصبح مخصصة لطبقاتها وأنواع خلاياها

القشرية بالتحديد حتى قبل أن تهاجر إلى وجهتها. لعمل هذا، قامت ماك كونييل وفريقها بزرع خلايا سلفية قشرية عبر الزمن، في إجراء يسمونه علماء أحياء النمو «الازدراعات متغايرة التوقيت». استخدمت ماك كونييل حيوانات نمس متفاوتة في حداثة الولادة، والتي كانت قد ولدت أبكر بكثير مما ينبغي، وذلك في الفترة التي تكون فيها العصبونات القشرية ما تزال تُولّد. عندما قامت ماك كونييل بزرع خلايا سلفية يافعة في أدمغة الحيوانات الأنضج، قامت الخلايا بتغيير مصيرها وصنعت عصبونات من عصبونات الطبقة العليا. يشير هذا إلى أنّ هذه الخلايا القشرية اليافعة مرنة فيما يتعلق بأي مصير قشري محدد من شأنها أن تتخذه. إلا أن الازدراع المعكوس (أي نقل خلايا من مرحلة لاحقة إلى نسج من مرحلة سابقة) أعطى نتائج مختلفة للغاية.

هذه الخلايا السلفية المزروعة الأكبر سنًا لم تكن مرنة، لم تتغير رغم أنها كانت محاطة بخلايا سلفية يافعة. بطريقة مشابهة قامت الخلايا السلفية التي كانت في مرحلة متوسطة من النمو القشري بتغيير مصائرهما عندما زُرعت في الأدمغة الأنضج، دون الأدمغة الأفتى. تشير هذه التجارب إلى أنّ الخلايا الجذعية القشرية، أثناء انقسامها، تنتقل عبر سلسلة من المراحل التي يمكن للخلايا أن تمضي فيها إلى الأمام من مرحلة لما يتلوها، لكن دون أن يمكنها أن ترجع إلى الوراء.

الفرصة والقدر

شبكة الفقاريات هي نسيج عصبي تمت دراسته على نحو جيد بحق، نتيجة انتظامه الجميل في طبقات واضحة. هي الجزء المتصل بأدمغة أجنة الضفدع والسماك الذي أمضيت معظم حياتي في دراسته، وهذا بالتأكيد أحد الأسباب وراء ذكر عديد من القصص عن الشبكية والجهاز البصري في هذا الكتاب. اجتذب الانتظام الجميل انتباه كايال أيضًا الذي استكشف البنى الخلوية الخاصة بالشبكية إضافة إلى خاصياتها الأشبه بالدارات الكهربائية. تنتظم شبكيات جميع الفقاريات في ثلاث طبقات خلوية، كل منها مكون من أنواع خلوية محددة.

تحتوي الطبقة الخارجية (الأبعد عن العدسة) على العصي والمخاريط الحساسة

للضوء. تتشابك العصي والمخاريط بتفصنات مع خلايا ثنائية القطبية في الطبقة الوسطى. تكون الخلايا ثنائية القطبية عبارة عن عصبونات مغزلية الشكل تتشابه نهايتها بعض الشيء باستثناء الحيثية المتمثلة بأن إحدى نهايتها هي التشعب العصبي الذي يتلقى المدخلات من المستقبلات الضوئية، في حين أن النهاية الأخرى هي المحور العصبي الذي يشكل مشبكاً عصبياً يتصل من خلاله مع الخلايا الشبكية العقدية المتموضعة في الطبقة الداخلية (الأقرب إلى العدسة). تؤمن الخلايا العقدية الشبكية مخرجات الشبكية. تقوم بمدّ محاورها العصبية الطويلة على امتداد العصب البصري وصولاً إلى الدماغ. تُظهر الدراسات المؤرخة لتوقيت ميلاد الخلايا أن مختلف أنواع الخلايا الشبكية تولد في نوافذ زمنية مختلفة، لكن متقاطعة وأن - كما هو واقع الحال في الجهاز العصبي المركزي للحشرة وفي القشرة الدماغية - الزمن يسير في اتجاه واحد عندما يتعلق الأمر بصنع قرارات تتعلق بالمصير (الخلوي). يمكن للخلية الجذعية الشبكية في المراحل المبكرة أن تنتج جميع أنواع العصبونات الشبكية، لكن وبتأضح ذرية هذه الخلايا الجذعية الشبكية تباغاً تخسر هذه الخلايا قدرتها بالتدريج على إنتاج أنواع الخلايا المنتمية إلى بدايات هذه الذريات.

في إحدى مجموعات التجارب في مختبري، قمنا باستخدام التصوير السينمائي المجهرى البطيء كي نتتبع الخلايا الجذعية الشبكية في شبكية سمكة حمار الوحش خلال انقساماتها كاملة بغية توضيح نشوء كل ذرياتها. على عكس حالة الديدان السلكية، يوجد تنوع معتبر على امتداد ذريات الخلية الجذعية الواحدة في شبكية الفقاريات. يبدو أن كل خلية جذعية شبكية تنتج كوكبة مميزة وعشوائية بعض الشيء من الأخلاف العصبونية. حتى عندما تُعزل الخلايا الجذعية الشبكية على نحو إفرادي في صفحة زرع، تظل قادرة أن تنتج سلاسل متغيرة، الأمر الذي يشير إلى أن قابلية التغير هذه خاصية جوهرية في الخلايا الجذعية الشبكية.

على الرغم من أن ما يؤثر في نوع الخلية الشبكية هو توليفة من عوامل النسخ، فإن مسألة أكانت بعض الجينات لعوامل النسخ هذه منشطة أم مطفأة، تبدو أنها مسألة حظ. وتماثلاً كما في حال متغيرة عدد الخلية (الفصل الثالث)، يضمن قانون الأعداد الكبيرة أنه عندما تُشتمل مؤثرات عشوائية كهذه في سلاسل ما لا يقل عن

آلاف الخلايا الجذعية المتكافئة، فستكون أعداد الخلايا المنشجة من كل نوع خلوي في آخر المطاف قريبة من الأعداد المتوقعة، ولو أن المرجح أن تكون كل سلالة متفردة عن غيرها.

من المحطات الشخصية الهامة في مسيرتي العلمية كانت إعطاء محاضرة وادينغتون في عام 2017 لجمعية علم الأحياء النمائي البريطانية عن هذا العمل. أيد كارل وادينغتون نظرية البيولوجيا النمائية من خلال تبصراته المفاهيمية المذهلة في آليات النمو. واحد من المجازات التصويرية التي قدمها كي يشرح جانباً من منظوره كانت تمثيلاً بسيطاً للكيفية التي تختار من خلالها الخلايا مصائرهما المحددة في ما أشار له وادينغتون بوصفه المشهد النمائي. ثمة وادٍ ينحدر نزولاً وتقسّمه هضاب متطاولة إلى وديان ضيقة، نزولاً عبر الوادي تتدحرج كرة قد تكون خلية سلفية.

عندما تصادف الكرة الهضبة الأولى فإنها تختار الوادي الضيق الأيسر أو الأيمن، الأمر الذي يحدّ من مصائرهما المحتملة. وباتخاذها مزيداً من الاختيارات بين الوديان اليمنى واليسرى، تمنع في الحد من خيارات المصير الخاص بها أثناء تدحرجها. أسرت هذه الاستعارة اهتمام باحثي علم الأحياء النمائي لسنوات. ما عساها أن تكون هذه الهضبات والوديان؟ كيف يمكن أن تفسّر من خلال الجغرافيا الجزيئية الخاصة بالتخلق الجنيني؟ وما الذي يجري بالتحديد في داخل الخلية أثناء تدحرجها نزولاً نحو التزاماتها المحددة للمصير؟ كيف تختار الخلية بين اليمين واليسار؟

بالتأكيد لم أحاول أن أجيب عن كل هذه الأسئلة في المحاضرة، لكنني أشرت إلى أن مشهد وادينغتون النمائي يمكن أن يكون أيضاً طريقة جيدة لفهم آثار المؤثرات العشوائية في النمو. تخيل أن ألف كرة تتدحرج نزولاً عبر وادي وادينغتون وأن ثمة عدم قدرة على التوقع بشأن كل كرة أكانت ستذهب يميناً أم يساراً عند كل مفترق طريق. صحيح أنه قد يكون من غير الممكن التنبؤ أين سينتهي المطاف بكل كرة على نحو دقيق، لكن تظل ثمة إمكانية للتنبؤ الواصل بالشكل العام لتوزيع الكرات، أو بنسب أنواع الخلايا التي من شأنها أن تتولد عندما يكون الحديث عن الخلايا (الرسم 4.4). أنا هنا لا أغمز من قناة أن النمو مسألة عشوائية، أو أن الخلايا تختار مصائرهما

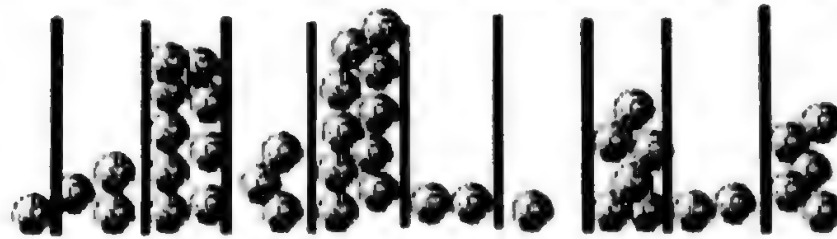
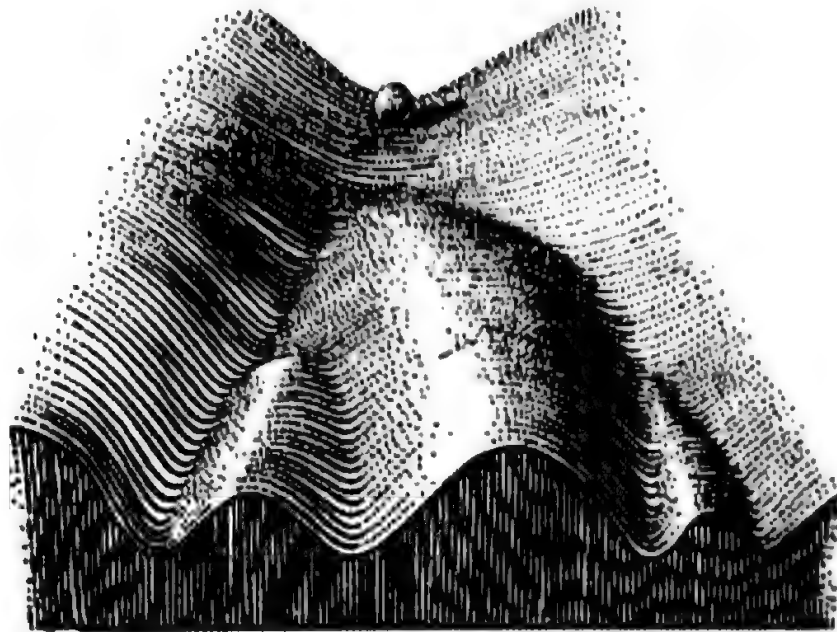
بطريقة عشوائية محضة، ولكن أي عنصر تغيرية يوجد في سلالات الخلايا في الجهاز العصبي المركزي الخاص بالحيوانات التي لديها عدد كبير من الخلايا السلفية لا يتعين عليه إلا أن يساعد على ضمان عمل العدد الصحيح من كل نوع من أنواع العصبونات.

بواسطة منظار العين المتقدم، أصبح الآن من ممكن النظر في داخل العين البشرية والتمييز بين العصي والمخاريط الإفرادية في القسم الخلفي من الشبكية. هنا يمكن رؤية ثلاثة أنواع من الخلايا المخروطية (الحمراء والخضراء والزرقاء)، وهي ما يمكننا من رؤية ثلاث قنوات من معلومات الضوء. لدى النظر عن كثب، يمكن ملاحظة أن المخاريط الحمراء والخضراء مرتب إحداهما على نحو عشوائي إزاء الأخرى. تنشأ هذه العشوائية من الأصل التطوري الحديث المتعلق بالإبصار ثلاثي الألوان لدى الرئيسات قبل ثلاثين مليون عام من الآن. أسلافنا الأبعد كانوا مبصري اللونين.

اشتملت الأحداث الجينية التي قادت إلى الإبصار الثلاثي الألوان على مضاعفة جين يشفر البروتين المعروف باسم الأوبسين الأحمر، وهو البروتين الحساس للضوء والذي يلتقط الضوء الأحمر. تضاعف هذا الجين قبل أن يتحول. أدى التغير في الجين المنسوخ إلى أن يصبح البروتين الجديد أكثر حساسية للضوء الأخضر من حساسيته للضوء الأحمر. ولذا صار عندنا الآن مورثتي أوبسين أحمر وأخضر بدلاً من جين أوبسين أحمر وحيد كما كان الحال في السابق. يُعتقد أن هذا الحدث الجيني قد انتشر عبر أسلافنا لأنه سمح لهم أن يميزوا اللون الأحمر عن الأخضر، وعليه الفاكهة الناضجة عن غير الناضجة. اكتشف جيريمي ناانز في جامعة جون هوبكنز أن جيني الأوبسين الأحمر والأخضر يجلسان جنباً إلى جنب على صبغي X وأن بجانب كل من الجينين ثمة قطعة صغيرة من الحمض النووي التي تحدد أي الجينين يفعل في الخلية.

ولذلك تكون بعض الخلايا المخاريط خضراء وبعضها الآخر حمراء. قطعة الحمض النووي الصغيرة هذه والتي تؤدي دور المتحكم تتدلى من أسفل حلقة حمض نووي

والتي يمكنها أن تتأرجح فتجلس في المكان الصحيح بجانب جين الأوبسين الأحمر دون جين الأوبسين الأخضر أو بالعكس، ولأن ترتيب الحمض النووي المذكورين لا يتحقق أحدهما إلا بانتفاء الآخر، فلن يتفعل إلا واحد من الجينين في الخلية. أخيرًا، يبدو أن القطعة المتحركة تختار أحد الترتيبين بالصدفة، ولذا فقرار أن يكون مخروظ بعينه حساسًا للضوء الأحمر أم الأخضر هو مسألة طرة نقش. باستثناء هذا القرار الأخير المتعلق بأي لون أوبسين ينبغي التعبير عنه، يُصنّف هذين النوعين من الخلايا المخاريط بوصفهما من النوع الخلوي ذاته.



الرسم 4.4. مشهد وادينغتون النمائي (في الأعلى) متضمنًا الصدفة (في الأسفل). تخيل كرة تتدحرج نزولاً في وادٍ مختارة مسارًا إما على يمين أول هضبة تلاقىها وإما على يسارها، قبل أن تتخذ خيارًا ثانيًا عندما تصادف الهضبة التالية. في نهاية الرحلة تكون الخلية قد اختارت مصيرًا محددًا. عديد من العوامل قد تؤثر في مسار الكرة/الخلية يمينًا أو يسارًا عند كل مفترق، بما في ذلك عامل الصدفة. ولذا وإن

كان من غير الممكن تنبؤ مصير الخلية قبل أن تشرع في رحلتها نزولاً عبر المشهد النماي، إلا أن تدرج عديد من الكرات المتطابقة في المشهد من شأنه أن يخلق تولّع مصائر خاضع للتنبؤ بفضل الصدفة وحدها.

في موقع سابق من هذا الفصل، ذكرنا فراشات الروح التي تخيلها كايال، لذا يبدو من المناسب بعض الشيء أن نتناول الفراشات الحقيقية في الغابات. كلود ديسبلان أثناء عمله في جامعة نيويورك، كان قد ذهل بإبصار الحشرات للألوان. مجرباً أبحاثه على ذبابة الفواكه في بادئ الأمر، وجد أن - كما هو الحال لدى الإنسان - ثمة نوعان مما يشكل بصورة أساسية ذات نوع الخلية المستقبلية للضوء في شبكية ذبابة الفواكه (حساسة لمختلف الأضواء) وأنها مرتبة عشوائياً بحيث ترى بعض الأوجه الثمانمئة لعين ذبابة الفواكه طيفاً مختلفاً من الألوان عن بعضها الآخر. من المستحيل التنبؤ أي وجه بالتحديد سينمي أي حساسية لأي لون دون غيره، لأنّ التبديل يتم بالصدفة المحضة، وهذا ما يذكر بشدة بتوزع المخاريط في شبكية أعين الرئيسات بين أحمر وأخضر. لدى الذبابة يكون التبديل ذا علاقة بالتفعيل أو الإيقاف العشوائي لعامل نسخ مفرد يتحكم بخيار الأوبسين.

ما إن يكون المستقبل الضوئي قد قرر كل شيء آخر عن هويته، حتى يصبح الأمر كما لو أنه يدير ذراع دولاب حظ كي يستلم النتيجة التي هي هذا اللون أو ذاك. بعد ذلك انصبّ اهتمام ديسبلان على الفراشات خطافية الذيل التي لديها أعين أكثر تعقيداً. لم يجد ديسبلان وزملاؤه في كل وجه (من أوجه العين) نوع خلية واحد فحسب من الخلايا المستقبلية للضوء، بل نوعين من الخلايا الحساسة للضوء والذين يقومان بسحب الذراع فتكون النتيجة أنهما يختصان بالألوان على نحو عشوائي ومستقل أحدهما عن الآخر في كل وجه من آلاف الأوجه في عيونها.

هذا يسمح بأربعة أصناف من الأوجه: وجوه تكون فيها عوامل النسخ مفعلة في كلا النوعين من الخلايا، ووجوه تكون فيها عوامل النسخ موقفة في كلا النوعين من الخلايا، ووجوه تكون فيها عوامل النسخ مفعلة في نوع من الخلايا ومطفأة في الآخر، والعكس بالعكس. تعمل هذه العملية العشوائية مع الأوبسينات الملونة الخمسة

الخاصة بالفراشة لتسمح لها بالقيام بمقارنات لونية معمقة تفوق قدراتنا نحن البشر بكثير. يحتاج ديسبلان أن آلية الحظ البسيطة هذه تسمح بتطور المقارنات اللونية الموسعة، وهي ما يتيح للفراشات قدرة فائقة للتعرف على الأزهار والعثور على الطعام والتعرف على الأزواج المحتملين.

شغلتنني هذه الناحية من النمو العصبي والتي تتسم بعدم القدرة على تنبؤها رغم أنها ذات نفع بالمنظور النمائي أثناء المرحلة الأخيرة من مسيرتي المهنية في المختبر. في بادئ الأمر يبدو من الجامح والرائع أن الكيفية التي تُصنع من خلالها الأدمغة تعتمد على إحصائيات الصدفة وليس على خطة تامة الحتمية. لكن بازدياد معرفتنا عن ديناميكية الجينات وكيف تتفعل وتتوقف، يبدو من المحتم أن كل سلالة عصبية في دماغنا قد تكون تأثرت بأحداث جزيئية في الخلايا الجذعية العصبية والتي يبدو عليها طابع العشوائية. بالتأكيد هذا يعني أنه على الرغم من أن كل الأدمغة البشرية تتمتع بالعدد نفسه تقريبًا من كل أنواع الخلايا إلا أن من المستبعد جدًا في الماضي أو المستقبل أن يولد دماغان بشريان بمتكاملات متطابقة من مختلف أنواع العصبونات. الأدمغة البشرية قاطبة تُصنع بالطريقة ذاتها لكن كل دماغ يختلف عن كل البقية.

العصبونات بوصفها أفرادًا

في عام 1998 تم عزل جين يدعى «DSCAM» (جزيء لصق الخلية في متلازمة الداون) من منطقة في الكروموسوم البشري الحادي والعشرين. هذا الجين جوهري لبعض أعراض متلازمة الداون التي تتأتى من وجود ثلاث نسخ من الصبغي 21 بدلًا من نسختين. كما يدل الاسم الكامل فالDSCAM عبارة عن جزيء لاصق للخلايا. يُصنع DSCAM بصورة أساسية في الدماغ خلال النمو الجنيني، ويقود فرط استنتاجه أيضًا إلى عوارض تذكر ببعض أعراض متلازمة الداون عند الفئران. لم يمر وقت طويل بعد اكتشاف DSCAM لدى البشر قبل أن يكتشف لاري زيبورسكي في جامعة كاليفورنيا نسخة نظيرة من جين DSCAM لدى ذبابة الفاكهة. الشيء المفاجئ بشأن جين DSCAM ذبابة الفاكهة هو أن هذا الجين المفرد ينتج عشرات

آلاف البروتينات المميزة. ينقسم الجين إلى أرباع أقسام مشفرة، وكل من هذه الأقسام لديه مجموعة متنوعة من الخيارات: 12 خيار للقسم الأول و48 للثاني و33 للثالث و2 للرابع.

عندما يفغل الجين فإنه يحول إلى رنا مرسال (mRNA). يُقَطَّع mRNA بعدئذٍ إلى قطع للتخلص من السلاسل التي لا تقوم بعملية الترميز بالإضافة إلى كل سلاسل الأقسام المرمزة ما عدا واحدة من كل قسم. لأنَّ خيارات التقطيع والتوصيل هي خيارات احتمالية، فإنَّ كل mRNA يُترجم عندئذٍ إلى واحد من $2^{38016} = 2 \times 38016$ جزيء لصق خلوي محتمل. يذكر تنوع البروتينات المحتملة الكبير هذا والناجم عن جين واحد لا أكثر بالجهاز المناعي، حيث تولد إعادة توليف ترميز الجينات لمختلف حقول البروتين تنوعًا هائلًا من الأجسام المضادة. DSCAM هو بالفعل عضو مما يعرف بالعائلة الأشمل للغلوبولين المناعي الخاص بجزيئات اللصق الخلوي. جزيئات اللصق الخلوي في هذه العائلة الكبرى لديها مجالات خارج خلوية مرتبطة بتلك المستعملة من قبل الأجسام المضادة للتعرف على المستضدات. على الرغم من أنَّ DSCAM في الذباب وعديد من اللافقاريات الأخرى لديه بالفعل وظيفة مناعية، إلا أنَّ ما يفاجئ بحق هو أنَّ نسبةً كبيرة من كل البروتينات المحتملة المعمولة من DSCAM تصنع في جهاز الذبابة العصبي أثناء النمو، ونظرًا للتوصيل المتبادل العشوائي فإنَّ كل عصبون تقريبًا من عصبونات الذبابة يعبر عن/يصنع نسخةً مختلفةً من DSCAM. وعليه ينبغي، نظريًا، لكل عصبون أن يكون قادرًا على أن يميز نفسه عن العصبونات الأخرى.

على الرغم من أنَّ الحيوانات الفقارية لا تولد مثل هذا التنوع من جينات DSCAM الخاصة بها، فإنها تقوم بما هو أكثر من تعويض عن ذلك بواسطة جزيئات لصق خلوي أخرى. فعلى سبيل المثال: يحتوي الجينوم البشري على مجموعات ثلاث من الجينات تدعى «جينات البروتوكاديرين المتعنقدة» التي تصنع منظومةً هائلةً من جزيئات اللصق الخلوي الممكنة. على الرغم من أنَّ الآلية الجزيئية لتوليد التوليفات العشوائية مختلفة بعض الشيء، فإنَّ كل واحدة من هذه العناقيد، كحال جين DSCAM في الذباب، تصنع العديد من أنواع mRNA. عندما تُصيَّر

هذه mRNAs إلى بروتينات، تكون النتيجة أن كل عصبون يتلقى مجموعةً فريدةً من جزيئات البروتوكادهيرين، الأمر الذي يمنحه سطحاً جزيئياً مميزاً. الأمر أشبه بعملية توليد أرقام عشوائية والتي تقدم بار كود وهوية متفردة لكل عصبون.

هوياتنا المتفردة بوصفنا بشراً تسمح للكائنات البشرية الأخرى بتمييزنا، وتسمح لنا بتمييز أنفسنا عن الآخرين. تحال نُظْمنا المناعية إلى هوياتنا الجزيئية الفردية. يبدو من المحتمل أن كل إنسان يتحلى بتركيبية فريدة مما يسمى «بروتينات التوافق النسيجي» والتي تخبر الجهاز المناعي إذا ما كانت الخلايا في أجسامنا هي خلايانا الخاصة أم أنها خلايا من شخص آخر، وهذا هو السبب الكامن وراء قمع الجهاز المناعي للمرضى الذين يخضعون لعمليات زراعة الأعضاء. لكن ما عسى يكون الخير الناجم عن أن كل عصبون من عصبونات أدمغتنا لديه هويته الخاصة؟

إحدى الاحتمالات هي أن الهوية الخاصة تمنح العصبونات القدرة على تمييز نفسها عن العصبونات الأخرى المنتمية لنفس النوع الفرعي، الأمر الذي يسمح لكل التغصنات الدقيقة المنبثقة من عصبونٍ فرادي بأن يتعرف بعضها بعضاً. تبين أن هذا ضروري لعمل التوصيلات في الدماغ. فعلى سبيل المثال: يمكن لتغصنين تابعين لذات العصبون أن يستخدموا الباركود المميز الخاص بهما لتفادي عمل صلات عديمة المعنى فيما بينها إذا ما حدث وتصادفا في خضم شبكة المحاور والتشعبات العصبية.

من خلال فحص العصبونات التي تستخدم في تتبع الحركات الاتجاهية، كان جوش سانز وزملاؤه في جامعة هارفارد يتحرون أهمية مثل هذا التفادي الذاتي في نظام الإبصار الخاص بشبكية الفأر. عندما غير سانز وزملاؤه في هذه العصبونات بحيث لا تعبر عن البروتوكادهيرين المميز لها والذي يؤدي وظيفة التعرف على الذات، قامت بتشكيل مشابك بينها وبين نفسها وليس فيما بينها. وعندما غيروا فيها بحيث تعبر كل العصبونات من هذا النوع عن المعارف نفسها بدلاً من أن تعبر عن معارف مختلفة، فإنها لم تشكل أية صلات فيما بينها كما تفعل في العادة. في كلا الحالتين كانت النتيجة فقدان القدرة على رؤية الحركات الاتجاهية. لدى الإنسان، تم اكتشاف

صلة بين الأنواع الطافرة من عناقيد البروتوكادهيرين ومرض الشيزوفرنيا.

يوظف الدماغ تنوعًا كبيرًا من أصناف العصبونات المتخصصة في مختلف مراكز الدماغ ومناطقه، حيث يتعين على كل خلية إفرادية أن تلعب دورها الخاص في ذلك المركز. يتحدد نوع العمل الذي يُسند للعصبون المولود حديثًا من خلال مجموعة من الإشارات الخارجية والميول الخلوية الداخلية وترتيب العصبون في سلالة إضافةً إلى تأثيرات عشوائية. في نهاية المطاف يصبح كل عصبون صنفًا محددًا ذا أنماط تغصنية معقدة وفريدة خاصة به وصفات فيزيولوجية دقيقة ومميزة. تُسند للعصبونات أيضًا هويات مميزة استنادًا إلى توليفة عشوائية من مصفوفة واسعة من جزيئات الالتصاق الممكنة والتي تخول العصبونات الإفرادية بتمييز أنفسها عن العصبونات الأخرى من النوع ذاته. لكن هذه العصبونات قد بدأت حياتها للتو. هم «يعلمون» من الآن، إلا أنهم لم يشكلوا الصلات مع العصبونات الأخرى، التي تخولها بأن تعالج المعلومات وتنقلها. واحدة من أولى مهمات العصبون الوليد هي أن يشرع في تشكيل الصلات في الدماغ.

توصيل الدماغ

من خلال إرسال العصبونات اليافة محاورها العصبية التي تشق طريقها في الدماغ النامي بحثًا عن وجهات محددة غالبًا ما تكون بعيدة.

مآثر البحث عن الطريق

يتلقى كل عصبون في دماغك مدخلات كهربائية من خلال تشعباته العصبية. يقوم العصبون بالحوسبة بناءً على هذه المدخلات ويرسل النتائج في هيئة نبضات كهربائية تسافر على طول المحور العصبي وصولاً إلى العصبونات الهدف والتي تكون في مكان آخر من الدماغ. هذه العصبونات المستهدفة تقوم بعملياتها الحسابية الخاصة اعتمادًا على مدخلاتها وهكذا دواليك. عند الولادة يكون عدد العصبونات لدى طفل الإنسان قرابة 100 مليار عصبون! تتصل هذه العصبونات فيما بينها بطرق تسمح لكميات هائلة من المعلومات بأن تعالج ويُصَرَّف بموجبه. العصبونات في الهيبوثالاموس الخاص بك تستشعر الجوع، أما العصبونات في شبكتك فتري أنماطا في المشهد المرئي أمام عينيك، في حين تفسر العصبونات في قشرتك البصرية المشهد من قبيل مشهد كعكة إنكليزية قد خرجت للتو من المحقصة.

تفسر العصبونات في قشرتك الشمية الروائح المستقبلية على أنها رائحة زبدة ذائبة على الكعكة. تتلقى العصبونات في قشرتك الجبهية أجزاء المعلومات هذه، فتكاملها وترسل إشارات إلى القشرة الحركية. تنظم عصبونات القشرة الحركية سلسلة عمل فترسل تدفعات نزولاً عبر محاورها العصبية ومنها إلى النخاع الشوكي وحتى العصبونات الحركية التي ترسل تدفعات عبر المحاور الخاصة بها كي تفعل سلسلة محددة من التقلصات العضلية في يدك وذراعك. يتطلب التنفيذ الدقيق لمثل هذه السلسلة من الأحداث العصبية درجة من التوصيل الدقيق، قسم كبير منه حدث في دماغك الجنيني قبل أن تولد بشهور. إن هذا التوصيل الصحيح هو صاحب الفضل في أنك تستطيع الآن أن تقرب تلك الكعكة الإنكليزية من فمك وتحصل على تلك

واحد من أعظم التحديات أمام علم الأعصاب النمائي كان وما زال فهم كيفية اتصال الدماغ بعضه ببعض. كيف تبحث محاور العصبونات العصبية عن العصبونات الهدف وتعثّر عليها في أماكن أخرى من الدماغ؟ طريقة بسيطة لضمان أن كل الاتصالات الضرورية قد عملت تكون في جعل كل عصبون يتشابك مع كل عصبون آخر. هذا ممكنٌ بحق في الحيوانات التي لديها عدد صغير من العصبونات، لكن بعدد العصبونات الهائل الذي لدى الدماغ البشري فإنه لن يكون ممكناً احتواء تشبيك كل عصبون بكل العصبونات الأخرى ما لم يكن الدماغ أكبر بمئة مرة على الأقل. إذا ليست هذه الطريقة المتبعة. نعلم أيضاً أن العصبونات لا تصنع ببساطة صلات عشوائية فيما بينها، ففي الاعتبار الأول تُشكّل الصلات ضمن الأدمغة البشرية كلها بطرق متشابهة للغاية. بدلاً من ذلك يبدو أن كل عصبون يقوم بعدد محدود من الصلات المتناهية في دقتها. في المتوسط يتصل العصبون في أدمغتنا بقرابة 100 عصبون آخر، ولو أن بعض أنواع العصبونات تكون أكثر أو أقل انتقائية بكثير. وعليه فإن نسبة الانتقائية بين العصبونات الهدف تُقارب الواحد بالمليار زيادةً أو نقصاناً.

المحير بحق هو أن العصبونات ذاتها تبدو أنها «تعلم» كيف تتصل. قد تبدو فكرة مغرية أن تتخيل اختباء الكهربائي تاييني تيري في ركن ما من دماغ الجنين وهو يراجع مخطط توصيل كهربائي كي يضع القوابس في الفتحات الصحيحة. لكن أنت تعلم أن هذه ليست الطريقة التي تتم من خلالها الأمور! فالعصبونات تتدبر وصل نفسها دون تدخلات تيري.

تخيل أن عصباً حركياً في نخاعك الشوكي الجنيني يرسل محاوره العصبية خارج النخاع الشوكي ويجد طريقه إلى عضلة محددة في رجلك. هذا يناظر، عند تكبير الأحجام والمقاييس، سفر شخص من فرانكفورت إلى قرية بعينها في الشاطئ الفرنسي. حتى عند استخدام الخريطة سيظل معظم الناس يرتكبون خطأ في مكان ما أو أكثر من الطريق، ومع ذلك فإن المحاور العصبية الممتدة نادراً ما تخرج عن المسار الصحيح. إضافةً إلى إرسال المحاور العصبية إلى عضلات بعينها، ترسل

العصبونات الحركية أيضًا تفصنات تتفرع من محاورها الرئيسية وصولاً إلى أهداف مختلفة. تسعى هذه المحاور العصبية الثانوية لأهدافها، وهي عصبونات كبحية تعرف باسم خلايا رنشاو. وهكذا كلما أطلق عصبون حركي تدفعًا عصبيًا على امتداد محوره العصبي بقصد تنبيه عضلة، فإنه يطلق أيضًا بعض العصبونات الكبحية (خلايا رنشاو). تقوم هذه العصبونات بكبح عصبونات حركية أخرى، وخاصة تلك التي تعصب العضلات المعاكسة. تضمن هذه الدارة الشوكية البسيطة أن العضلة ومعاكساتها لا تصطدم إحداهما بالأخرى، الأمر الذي يجعل الحركات أكثر كفاءة. مراد القول هنا هو أن العصبون الحركي لديه محور عصبي يسافر إلى هدف بعيد، كعضلة الساق، ومحور عصبي آخر ذو هدف مختلف تمامًا في الجهاز العصبي المركزي.

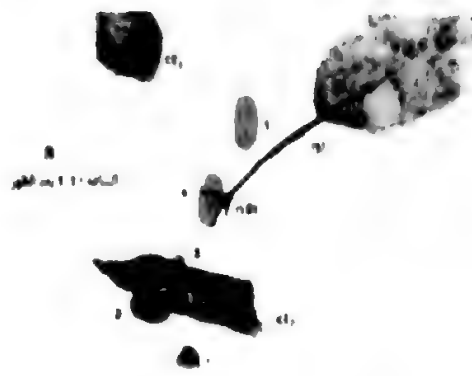
في الجنين النامي تسافر مليارات المحاور العصبية الناشئة في آنٍ معًا في اتجاهات شتى عبر الدماغ والجسم، قاصدةً وجهات قريبةً وبعيدة. كل واحد منها تقريبًا يبدو أنه يعرف إلى أين يتجه. مآثر سفر المحاور العصبية الملفتة هذه ما تزال ماثلةً في التموجات التشريحية في المادة البيضاء والرمادية في دماغ الإنسان الراشد والتي تدعى بأسماء معقدة لا يعرفها أحد حق المعرفة أكثر من جراحي الأعصاب والباحثين في تشريح الأعصاب.

مخروط النمو

كان علماء النسيج في القرن التاسع عشر يعلمون أن العصبونات لديها محاور عصبية طويلة، لكن كان ما يزال مجهولاً لديهم كيف تأت لها هذه المحاور الطويلة، حيث كان ما يزال من غير الممكن في ذلك الوقت النظر داخل الدماغ أثناء نموه بغية مشاهدة ما يحصل. بعد ذلك، في عام 1907، اكتشف عالم الأحياء روس جرانفيل هاريسون، الذي كان يعمل في جامعة جونز هوبكينز، طريقةً «يمكن من خلالها مراقبة نهاية عصبٍ في طور النمو بشكلٍ مباشر». كمنت طريقته في نزع قطعة نسيج صغيرة من جنين ضفدع ووضعها على سائرة زجاجية لمراقبتها مجهريًا بعد ذلك وضع بضع قطراتٍ من اللمف المستخلص من ضفدعٍ بالغ فوق قطعة النسيج الجنيني. تخثر اللمف على هيئة جيل شفاف، مثبتًا النسيج في مكانه ومزودًا

إياه ببعض المغذيات. بعد ذلك قلب هاريسون الساترة فوق شريحة مجهرية مجوفة وختم الحافة بالشمع. بعد ذلك صار بإمكانه أن ينظر من خلال الساترة في قطعة النسيج الصغيرة التي يمكن أن تظل حية لأسبوع أو أكثر. في مثل هذا الوضع أصبح بإمكان هاريسون مراقبة الخلايا الفردية لحظة بلحظة، ساعة تلو الساعة، أو يوماً وراء يوم. (الرسم 5.1). تقنية بيولوجيا الخلية الرائدة هذه والمعروفة باسم زراعة النسيج، حيث يمكن إبقاء الخلايا حية أو تنميتها في صحيفة أو قارورة، سمحت لهاريسون برؤية المحاور العصبية المنبثقة من العصبونات اليافعة. قام بوصف «الألياف» العديدة التي امتدت من الزرعة وإلى اللف الذي تحول إلى جل، حيث صار يمكن رؤيتها بوصفها خيوط محاور عصبية فردية نامية. تمثل الجانب الأكثر لفتاً للنظر من هذه المحاور الممتدة في أنه كان ثمة نهاية متضخمة في نهاية كل محور تقوم باستمرار «بتغيير هيئتها بسرعة كبيرة لدرجة أنه كان من الصعب رسم التفاصيل بدقة».

سانتياغو رامون واي كايال العظيم (انظر الفصل الرابع) كان قد رأى مثل هذه النهايات المتضخمة في نهايات المحاور العصبية في العينات التي استخرجها من النخاع الشوكي الجنيني. بأسلوبه المزخرف المعتاد، كتب كايال: «تأتي لي الحظ السعيد المتمثل بمشاهدة النهاية الطرفية المذهلة للمحور العصبي النامي لأول مرة. في الأجزاء التي أخذتها من النخاع الشوكي الخاص بجنين دجاج عمره ثلاثة أيام بدت هذه النهاية الطرفية على أنها تركز بروتوبلازما مخروطي الشكل وذو حركية أشبه بحركة الأميبة/المتحول الحر... هذه النهاية الطرفية عصوية الشكل عفاً عنها باسم مخروط النمو». كم كان ثاقباً تبصر كايال في الجهاز العصبي إذ حدس حركات مخاريط النمو الفعالة من خلال مراقبة أجزاء مثبتة، وهي الحركات التي شاهدها هاريسون أول ما شاهدها بعد عشرين عامًا من ذلك.

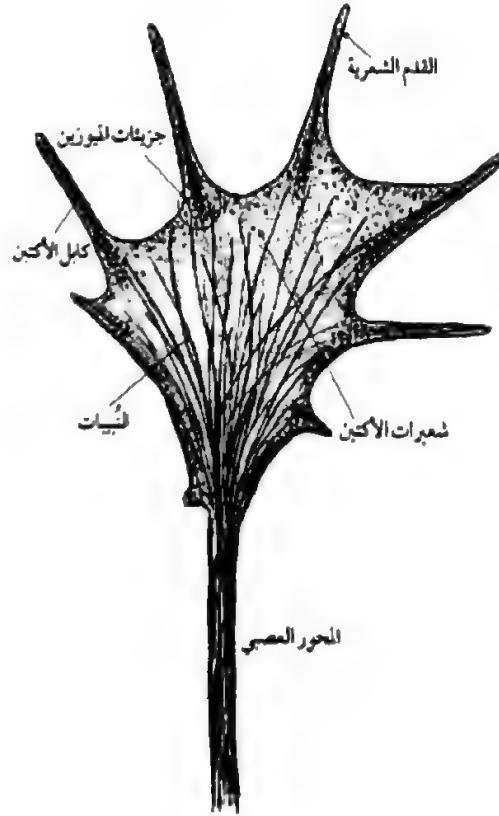


الرسم 5.1. محور عصبي في طور النمو من الدراسة التي أجراها هاريسون في عام 1910. محور عصبي (nf) متوج بمخروط نمو (npi) في الساعة 4 ظهرًا (الصورة العلوية) وفي الساعة 9:15 (في الأسفل). لاحظ الموقع المستقر لخلايا الدم الحمراء (قراءة 20 ميكرونًا على طول محورها الطويل) المرقمة من 1 إلى 5، والتي تخدم وظيفة تعليم مدى امتداد المحور العصبي.

فلننظر داخل مخروط النمو هذا لرؤية كيفية عمله (الرسم 5.2). الناحية الأكثر وضوحًا من عمليات مخروط النمو الداخلية هي هيكله الخلوي الديناميكي (أي الهيكل الهولوي، أو الكابلات الجزيئية الدقيقة التي تعطي الخلايا الدعم البنيوي). هذا الهيكل الخلوي هو هيكلية مترابطة من الشعيرات المايكروسكوبية القابلة للتمدد والتقلص. واحد من أهم عناصر الهيكل الخلوي هو الثبيبات المايكرووية التي تدخل مخروط النمو من المحور العصبي الممتد. تتكون الثبيبات من وحدات بروتينية فرعية تدعى «التوبولين». تُضاف وحدات التوبولين الفرعية إلى طرف دون الآخر من الثبيبات المايكرووية المتنامية، وتتجه هذه الأطراف النامية جميعها في الاتجاه ذاته للمحور العصبي النامي. ببزوغها من المحور العصبي ودخولها في مخروط النمو،

تتفطح النيبات المايكرووية فتساعد على إعطاء مخروط النمو شكله المخروطي. يساعد تطاول النيبات على دفع نمو المخروط باتجاه الأمام.

في الفصل الثالث تعلمنا أن النيبات المايكرووية تصنع أيضًا المفزل الذي يُستخدم لفصل مجموعات الكروموسومات المزدوجة في الخلايا المنقسمة أثناء الانقسام الفتيلي. حفّز هذا الواقع البحث عن الأدوية التي تمنع نمو النيبات المايكرووية بقصد استخدامها في العلاج الكيميائي لوقف الانقسام السريع لخلايا السرطان. عندما تُستخدم مثل هذه الأدوية على مخاريط النمو، تتوقف المحاور العصبية عن النمو ببساطة.



الرسم 5.2 هيكل مخروط النمو الخلوي. تتفطح النيبات من المحور العصبي في الجزء المركزي من مخروط النمو. تملأ كابلات الأكتين الأقدام الشعيرة الممتدة عند الطرف المتقدم من مخروط النمو، وتملأ شعيرات الأكتين المتقاطعة الجزء الطرفي من مخروط النمو. تسحب جزيئات الميوزين في قاعدة الأقدام الشعيرة كابلات الأكتين، التي تتصل بالطبقة السفلية بواسطة جزيئات الغشاء العابر اللاصقة، الأمر

الذي يسبب نمو المخروط النمو إلى الأمام.

مكونات هيكل مخروط النمو الخلوي الأكثر ديناميكية، وليست رغم ذلك أقل أهمية، هي شعيرات الأكتين، وهي عبارة عن بوليمرات متطاولة مصنوعة من وحدات الأكتين الفرعية. شعيرات الأكتين أرق وأقصر بكثير من الثبيبات المايكرووية. في مركز مخروط النمو، تشكل شعيرات الأكتين شبكة متداخلة على نحو معقد، في حين تتحزم ألياف الأكتين سويةً عند الطرف المتقدم من مخروط النمو كي تشكل كابلات ثخينة تنبأ من المركز كالأصابع من اليد. تسقى هذه الأصابع المملوءة بالأكتين بـ«الأقدام الشعرية» الخاصة بمخروط النمو. إذا نظر المرء إلى مخروط نمو حي تحت المايكروسكوب فسيستطيع رؤية الأقدام الشعرية وهي تندفع من نهاية مخروط النمو الأمامية. غالبًا ما تتأرجح قليلًا قبل أن ترجع إلى مواضعها، كما لو أن مخروط النمو يستخدم هذه الأقدام الشعرية ليستطلع الطريق أمامه. بالفعل يبدو أن هذا هو الحال، ولو جزئيًا، لأنه إذا تمّ تعريض المحاور العصبية مخبريًا لأدوية تكبح تشكل شعيرات الأكتين، فستخسر مخاريط النمو أقدامها الشعرية وغالبًا عندئذٍ ما تخرج عن المسار.

أظهرت مراقبة مخاريط النمو الحية أنها تستخدم طريقةً في التحرك تشبه في نواحٍ عديدة حركة الدبابة. فلنبدأ بأسلاك الأكتين في الأقدام الشعرية. يتوجه كل سلك بحيث تشير طرفيته المتنامية إلى الخارج، أي بعيدًا عن مركز مخروط النمو. إذ يضيف بصورة مستمرة وحدات فرعية جديدة من جزيئات الأكتين إلى النهاية المتنامية، فيطيل السلك باتجاه الأمام. لكن في الوقت ذاته يُسحب سلك الأكتين إلى الوراء باتجاه مركز مخروط النمو، حيث تخضع طرفيته التي لا تنمو لعملية تفكك. تنمو الطرفية الأمامية بوتيرة الانهدام نفسها التي تخضع لها الطرفية الخلفية.

النتيجة هي أن أسلاك الأكتين في الأقدام الشعرية لا يتغير طولها عمليًا، ولو أن بروتينات الأكتين المشكّلة لها تنسحب باستمرار إلى الخلف على نحوٍ شبيهٍ بالقسم السفلي من حزام الدبابة. محرك مخروط النمو ليس محركًا يعمل بالديزل، ولكن مجموعة من جزيئات الميوزين الشبيهة بتلك التي تسحب أسلاك الأكتين في خلايانا

العضلية. بتوضعها لدى قاعدة الأقدام الشعرية وارتباطها على نحو محكم بالهيكل الخلوي المركزي الخاص بمخروط النمو، تتمكن جزيئات الميوزين من سحب أسلاك الأكتين وجرها باستمرار نحو الداخل.

في حالة الدبابة، يسهل فهم كيفية تولد الجز. يشتبك نعل الحزام مع الأرض، فإذا لم ينزلق ومن خلال تطبيق قوة دافعة للخلف، تتحرك كامل الدبابة في الاتجاه المعاكس، إلى الأمام، بموجب قانون نيوتن الثالث للحركة. لكن في حالة مخروط النمو تكون أسلاك الأكتين داخل غشاء الخلية، فلا تستطيع أن تشتبك مع الطبقة التحتية التي تنمو فوقها. تستخدم بدلاً من ذلك جزيئات أخرى لبناء جسر عبر الغشاء الخلوي. من الجزيئات التي تلعب دورًا مفتاحيًا هي الجزيئات اللاصقة التي تَجسُر الغشاء من الداخل إلى الخارج. تلتصق هذه الجزيئات اللاصقة بالطبقة التحتية من خلال أجزائها الخارج خلوية، أما من خلال أجزائها الداخل خلوية فتتشنص صلات مع البروتينات الرابطة للأكتين والتي تتصل مع أسلاك الأكتين. إذا كان الاتصال جيدًا فسيكون الأثر هو ربط أسلاك الأكتين الخاصة بالأقدام الشعرية إلى الطبقة التحتية والتي توجه مخروط النمو بأكمله في اتجاه الأقدام الشعرية ذات الصلة. يحطم تفكك شعيرات الأكتين في الطرفية الخلفية لكل قدم شعرية الصلات بين الطبقة التحتية وأسلاك الأكتين، في حين تنشأ صلات جديدة بين الطبقة التحتية والطرفيات الأمامية النامية. نذكر مجددًا بالشبه مع الدبابة التي تنفصل فيها النعال الخلفية عن الأرض باللمسة التي تشتبك فيها النعال الأمامية.

تخيل مخروط نمو ذا عدة أقدام شعرية وهو يمتد كأصابع يد مبسوطة. في الجانب الأيمن من مخروط النمو تكون الطبقة التحتية لاصقة ومناسبة للإمساك، في حين يكون سطحها زلقًا بعض الشيء في الجانب الأيسر. الأقدام الشعرية على الجانب الأيمن والتي تلتصق بهذا السطح الدبق تسحب مخروط النمو بكلّيته إلى اليمين، في حين تواجه الأقدام الشعرية التي على الجانب الأيسر صعوبة في الإمساك (به). تكون النتيجة أن مخروط النمو يلتفت إلى اليمين. تخيل وضعا آخر تكون فيه خصائص الطبقة التحتية موحدة، وبالتالي مناسبة لتقدم مخروط النمو في أي اتجاه، لكن هذه المرة تقوم رسالة جزيئية في الجانب الأيمن بتحفيز مخروط

النمو كي يعد مزيداً من الأقدام الشعرية على هذا الجانب. يصبح السحب باتجاه اليمين أقوى بالنتيجة فيلتفت مخروط النمو مجدداً نحو اليمين. بصورة مشابهة يمكن لعامل جزيني مختلف على الجهة اليسرى أن ينقص تمدد الأقدام الشعرية فيدفع بمخروط النمو للاستدارة بعيداً - نسمي هذا «الإعراض». وهكذا يمكن لمخروط النمو أن يدفع نفسه إلى الأمام كما يمكنه أن يستدير.

تشرع مخاريط النمو الخاصة بكل عصبون في خوض غمار رحلاتها من خلال الاستعداد لاستشعار الإشارات والإيعازات الجزيئية والاستجابة لها. فتسحب نفسها دون اكتراث عبر مناطق مختلفة ولمسافات طويلة وصولاً إلى وجهات في أماكن أخرى من الدماغ.

السابقون واللاحقون

بالنظر إلى تعقيد تشابك الدماغ بعضه ببعض، تفكر كايال كم أنه مسعى مستغلق أن يحاول المرء تصوّر كيفية تشكل كل هذه المسارات. من ضمن تأملاته كان الآتي: «نظرًا لأن الغابة مكتملة النمو لا يمكن اختراقها... فلم لا نلجأ لدراسة الغابة اليافعة التي تكون في مرحلة الحضانة». في هذه البيئة الأكثر بساطة ووفرة، تمضي المحاور العصبية الرائدة في أولى المسارات العصبية في الدماغ فتدفع دروباً ستتبعها المحاور العصبية اللاحقة. بنضوج الدماغ ينضم مزيد من المحاور العصبية إلى هذه المسارات الأولية التي تصبح أوتوسترادات المعلومات في الدماغ، أو دروب المحاور العصبية الرئيسة. من هذه «الأوتوسترادات» تنعطف بعض المحاور العصبية في «شوارع» وبعض المحاور العصبية في الشوارع تتحزم في «حارات» يتزايد تعقيد خارطة طريق الدماغ بانضمام مزيد من المحاور العصبية إلى الأصرة قبل تفرعها منها في طرق جديدة. وهكذا كما اقترح كايال، أخذ بعض باحثو علم الأعصاب النمائي بالبحث عن أولى المحاور العصبية على الإطلاق، عن الرواد الأوائل الذين شقوا الطرق.

المشاهدات الأولى لمسارات العصبونات الرائدة تمت من خلال مايكل بايت في الجامعة الوطنية الأسترالية في عام 1976. وجد بايت أن في نهاية كل رجل نامية

في جنين الجراد ثمة جواز من العصبونات الحسية، وأن هذين العصبونين الاثنين يرسلان محوريهما العصبيين عبر الأرجل وصولاً إلى الجهاز العصبي المركزي في مرحلة لا يكون فيها محاور عصبية أخرى حولهما. من المفاجئ أن هذين المحورين العصبيين الراندين الخاصين بعصب رجل الجراد يتخذان مسارا يمز عبر مجموعة من الخلايا الخاصة التي توجد في مسافات منتظمة على طول الرجل النامية. يبدو أن هذه الخلايا العصبية تؤدي دوراً أشبه بدور «حجارة العبور»، كما كان بايت يسميهم. آخر حجارة الاجتياز هذه توجد تماماً قبل المكان الذي تدخل فيه المحاور العصبية الدماغ المركزي.

لاحظ دايفيد بنتلي في جامعة كاليفورنيا بيركلي أن المسافات بين خلايا حجارة العبور هي صغيرة بالضبط إلى الحد الذي يمكن معه لبعض الأقدام الشعرية الأطول من مخاريط النمو الخاصة بالمحاور العصبية الرائدة أن تصل إلى حجر العبور التالي بينما ما تزال تتعلق بحجر العبور السابق. عندئذ استطاع بنتلي وزملاؤه أن يظهرُوا أنَّ خلايا حجارة العبور هذه لا غنى عنها لتحديد المسار، إذ أنَّ مخاريط النمو الخاصة بالمحاور العصبية الريادية كثيراً ما توقفت عند حجر العبور السابق أو حتى التفت رجوعاً إلى نهاية القدم النامية عندما تمَّ إتلاف حجر العبور التالي مخبرياً بواسطة شعاع ليزر مركز.

تؤمن خلايا حجارة العبور مسارات للمحاور العصبية الرائدة التي تدخل الجهاز العصبي المركزي انطلاقاً من الرجل، وتصبح المحاور العصبية الخاصة بهذه العصبونات الرائدة المسارات التي تعتمد عليها العصبونات الحسية الناشئة لاحقاً في الرجل عندما تتوجه نحو الجهاز العصبي المركزي. هل هذا هو نوع توجيه المحور العصبي الذي يحدث في الدماغ نفسه؟

في أواخر سبعينات القرن العشرين، ذهب كوري جودمان، الذي كان يحضر للدكتوراه تحت إشراف بنتلي، إلى مخبر نيك سبيتزر في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. عمل سبيتزر، وهو الخبير في مجال فيزيولوجيا الأعصاب الخاصة بنخاع أجنة الضفادع الشوكي، مع جودمان في خوزقة خلايا الجهاز العصبي المركزي

الخاص بجنين الجراد بالكروم مايكرووي وملئ الخلايا بصبغة. عندما وُضعت هذه التحضيرات تحت المجهر أصبح من الممكن رؤية كامل التشريح لكل عصبون ملئ بالصبغ.

وخذ جودمان وسبيتزر جهودهما مع مايكل بايت كي يظهروا في كل قسم من الحبل العصبي الجوفي أن العصبونات يمكن تعرفها على نحو إفرادي بسبب الأنماط المحددة والفردية لمحاورها وتغصناتها العصبية النامية. عديد من أنواع العصبونات ذاتها يمكن العثور عليها لدى جميع الحيوانات وفي جميع الأقسام. في مخبره الجديد في جامعة ستانفورد، شرع جودمان وزملاؤه بالنظر إلى المحاور العصبية الممتدة من عصبونات بعينها في الجهاز العصبي المركزي كي يفهموا كيف تشق المحاور العصبية الإفرادية طريقها. فعلى سبيل المثال: قد وجدوا أن مخروط النمو الخاص بعصبون اسمه «عصبون - G» يلتصق أول ما يلتصق بالمحور العصبي المنبثق من العصبون - C الذي استطلع مسارًا يجسُر من جانب من الجهاز العصبي إلى الآخر. عندما يصل مخروط النمو الخاص بعصبون - G إلى الجانب الآخر من الخط الناصف، فإنه يترك العصبون - C ويشرع في تلمس الوسط الجديد فيبسط أقدامه الشعرية التي تلامس عدة محاور عصبية أخرى مختلفة الاتجاهات. عندئذ تتمسك الأقدام الشعرية الخاصة بمخروط نمو عصبون - G بواحد من هذه المحاور العصبية والذي يكون منبثقًا من خلية تدعى «P» ويستخدمه كي يمضي في الاتجاه الصحيح نحو الدماغ (الرسم 5.3). إذا أزيل محور بي العصبي هذا مخبريًا فسينتظر مخروط النمو الخاص بعصبون - G صابرًا حتى يصل محور P التالي من القسم الذي يليه. في هذه الأثناء يتمسك مخروط النمو التابع لعصبون - C بمحور عصبي آخر ويتحرك إلى الخلف.



الرسم 5.3 أسطر معلمة. مخروطا النمو C و G في جنين جراد يختاران النمو في اتجاهين مختلفين على طول محورين عصبيين.

أشار عمل بايت وبنجلي وزملاؤهما إلى أن بين مخاريط النمو الرائدة وخلايا أحجار العبور، وبين مختلف المحاور العصبية، ثمة أنواع مختلفة من التفاعلات الالتصاقية الضرورية لتوجيه المحور العصبي. في تلك المرحلة أصبح موضع اهتمام بالغ تحديد الطبيعة الجزيئية للاختلافات في التصاق الخلايا في الجهاز العصبي الناشئ ومعرفة أكانت الاختلافات مشتركة في شريحة واسعة من الحيوانات أو حتى الناس.

التوجيه الجزيئي

بدأ مختبر جودمان بالبحث عن الجزيئات المسؤولة عن التلاصق التفاضلي بين المحاور العصبية من خلال زراعة الأجسام المضادة على أغشية الأجهزة العصبية الخاصة بأجنة الجراد ومن ثم البحث عن الأجسام المضادة التي علّمت مجموعات صغيرة من المحاور العصبية المتراصة والتي تُدعى بالخُزْم. استخدموا بعد ذلك

الأجسام المضادة لتنقية البروتينات. أول بروتينين من هذه البروتينات التي وجدوها بهذه الطريقة تمت تسميتهما فاسيكلين - 1 وفاسيكلين - 2. عُثر على فاسيكلين - 1 على بعض حزم المحاور العصبية التي تجتاز الخط الناصف، في حين عُثر على فاسيكلين - 2 على بعض حزم المحاور العصبية التي تمتد من الرأس إلى الذيل.

يمكن للمحاور العصبية التابعة، مثل عصبونات - G المذكورة سابقًا، أن تستخدم هذه المسارات. إذا أرادوا أن يجتازوا الخط الناصف، فإنها تعبر عن بروتين فاسيكلين - 1، أما إذا أرادت بعد ذلك أن تنمو بالاتجاه المطابق لاتجاه المحور الممتد من الرأس إلى الذيل، فإنها تحوّل إلى بروتين فاسيكلين - 2. بهذه الطريقة يوافق بروتيني الفاسيكلين المختلفين ليس المحاور العصبية المختلفة بل أجزاء مختلفة من المسار.

قام جودمان بزيارة بايت الذي كان يعمل آنذ في جامعة كامبريدج، ووجد أن من الممكن إجراء النوع نفسه من التجارب على أجنة ذبابة الفاكهة (الدروسوفيل). من شأن متحولات ذبابة الفاكهة أن تؤمن مدخلًا إلى الجينات المساهمة في توجيه المحور العصبي، ومن شأن الجينات أن تقود إلى الكشف عن الطبيعة الجزيئية لعوامل التوجيه هذه. أجنة الدروسوفيل أصغر بكثير من أجنة الجراد، ولذا كان رسم المحاور العصبية الرائدة في الدروسوفيل صعبًا. ومع ذلك فقد تدبروا إظهار أن الدروسوفيل لديها مجموعة محاور عصبية رائدة شبيهة جدًا بتلك التي عند الجراد، ولكن بحجم أصغر. عندئذ شرع جودمان وزملاؤه بالبحث عن متحولات الدروسوفيل ذات الأخطاء الجينية في تشكيل المسارات والصلات العصبية وسرعان ما أخذوا يعثرون عليها. كانت هذه بداية أوقات شائقة للغاية بالنسبة لعلماء بيولوجيا الأعصاب النمائي. عرفنا أن سرعان ما ستكشف أنواع الجزيئات التي توجه المحاور العصبية النامية!

اتضح أن عديدًا من المتحولات الموجودة في مختبر جودمان تؤثر على الجينات التي تشفر جزيئات تلاصق الخلايا (CAMs). اتضح أن كلاً من فاسيكلين - 1 وفاسيكلين - 2 تنتمي إلى CAMs. إحدى الخصائص التي تشاركها معظم CAMs هي أنها مقتصرة على المطابق (هي حرفيًا تحب نفسها)، الأمر الذي يعني

أنها تلتصق بالـ CAMI نفسه على سطح خلية أخرى. إذا عبر محوران عصبيان في الجنين الذي يكون في طور النمو عن ذات الـ CAMS المقتصرة على المطابق على سطحيهما، فسينحوان للالتصاق أحدهما بالآخر وتكوين رزمة أو حزمة من المحاور العصبية. يستخدم الجهاز العصبي الذي في طور النمو الـ CAMS المقتصرة على المطابق كنظام تشفير بالألوان، فالمحاور العصبية الحمر تلتصق بالمحاور العصبية الحمر، والصففر بالصففر. المحاور الرائدة تزين نفسها بمجموعات محددة من الـ CAMS كي تستطيع المحاور العصبية التي تعبر عن الـ CAMS نفسها اتباعها. بهذه الطريقة تبنى الامتدادات المحاورية في الجهاز العصبي المركزي.

بالإضافة إلى اتباع المحاور العصبية التي تعبر عن الـ CAMS ذاتها، يمكن لمحور عصبي مبكر أن يرود مسارًا جديدًا خلال آخر مرحلة في رحلته فيضيف CAM جديد بغية مساعدة المحاور العصبية المستقبلية في أن تصل إلى الموقع ذاته. بانضمام مزيد من المحاور العصبية والـ CAMS إلى الشبكة، تصبح السقالة البسيطة للرواد الأوائل شبكة معقدة من المسارات الرئيسية والثانوية في الدماغ. شُبّه سفر المحاور العصبية إلى وجهاتها بسفر أهل مدينة بوسطن إلى حديقة الحيوانات. يستقلون المترو الأخضر وصولًا إلى شارع المنتزه، حيث يترجلون، ثم يستقلون الخط الأحمر وصولًا إلى آشمونت. من آشمونت يستقلون الباص رقم 22 إلى منتزه بارك، حيث يكملون الطريق بعد ذلك مشيًا على الأقدام.

التوجيه المحلي

إن المحاور العصبية الخاصة بالخلايا العقدية الشبكية رائدة بحق. هي تسافر من الشبكية إلى أهدافها في الدماغ دون أن تصادف أيًا من بقية المحاور العصبية الرائدة المسافرة في مختلف الاتجاهات. حتى عندما تُنقل بداءة العين من جنين ضفدع أنضج إلى جنين ضفدع أيفع بحيث تصبح محاور الخلايا العقدية الشبكية أولى المحاور العصبية على الإطلاق في كامل الدماغ، فإنها تمشي رغم ذلك في مساراتها على نحو لا يشوبه شائبة. هذه المحاور العصبية الرائدة تشكل مسارًا من شأنه أن يصبح العصب البصري والسبيل البصري. محاور الخلايا العقدية الشبكية

تعتبر الخط الناصف الجوفي في منطقة من الدماغ تُدعى «التصالبة البصرية» قبل أن تتجه ظهرنا قرب الحد الفاصل بين الدماغ المقدم والأوسط. ينعطف معظمها إلى الأسفل لتصل في آخر الأمر إلى وجهاتها في منطقة من ظهراوية الدماغ الأوسط تُدعى بالسقف البصري.

يُظهر التصوير البطيء لمخاريط النمو الخاصة بالخلايا العقدية الشبكية في أدمغة عديد من أنواع الفقاريات أنها تنمو بمعدل سرعة لا يتغير نسبياً، دون أن تتوقف إلا بين الحين والآخر في النقاط المفصلية، ونادراً ما تخرج عن المسار.

كيف تجد محاور الخلايا العقدية الشبكية هذه طريقها؟ إحدى التفسيرات هي أن هدفها، ألا وهو السقف البصري، يفرز جزيئات انتشارية «مغرية». بعد ذلك تتبع مخاريط النمو العبير وصولاً إلى مصدره كالكلاب البوليسية. تبدو هذه الفرضية متسقة مع مجموعة من التجارب قمت بها فيما مضى. قمت بزراعة بداءة عين حيوان من البرمائيات في مناطق مختلفة من الدماغ. أيّا كان مكان البدء في الدماغ، فقد بدا أن محاور الخلايا العقدية الشبكية توجه نموها باتجاه السقف البصري. بعد نشر دراستي بفترة وجيزة، قام جيريمي تايلور في جامعة أوكسفورد باجتثاث السقف البصري من جنين ضفدع في طور النمو حتى قبل أن تنمو محاور الخلايا العقدية الشبكية خارج العين، ومع ذلك فقد مضت - حين ظهورها من العين - في طريقها بأناقة وصولاً إلى ظهارة الدماغ الأوسط، لتكتشف أن الوجهة قد تمت إزالتها منذ زمن. لذا من الواضح أن كان ثمة تفسير لنتائجي غير الجزيئات «المغرية» عن بعيد.

ماهية هذا التفسير كانت قد كُشفت جزئياً في السابق من قبل إيمرسون هيبارد في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا في عام 1965. صب هيبارد تركيزه على مجموعة من «العصبونات العملاقة» الموجودة في الدماغ المؤخر الخاص بالسماك والشرافيف اليافعة. هذه هي خلايا ماوثر التي سُميت على اسم لودفيغ ماوثر الذي اكتشف في منتصف القرن التاسع عشر أن هذه العصبونات تتوسط استجابة هروب سريع. استطاع هيبارد بسهولة أن يلحظ محاورها العصبية تحت المجهر. رأى كيف أنها

تتقاطع في الخط الناصف وتندحر نزولاً في الحبل الشوكي كي تعصب العصبونات الحركية على طول الجانب المقابل من الجسم. عندما يستثار عصبون ماوثر من خلال اللمس أو اهتزاز جانب من الجسم، تكون النتيجة هي التقلص شبه الفوري لكل العضلات على الجانب الآخر من الجسم، فيتكور الحيوان على شكل حرف C، وهي الوضعية التي تتيح الانطلاق للسباحة السريعة.

كمنت تجربة هيبارد البسيطة من حيث المفهوم في أخذ شريحة صغيرة من الصفيحة العصبية التي كان مقيضاً لها أن تصبح نسيج الدماغ المؤخر في جنين السمندر، وتدويرها 180 درجة رأساً على عقب (فيصبح الذيل مكان الرأس)، وزرعها بعد ذلك في جنين آخر من العمر نفسه. في هذه التجارب، قام الجنين المضيف بتنمية جزء إضافي من الدماغ المؤخر الذي تم تدويره، وفي هذا الجزء المزدرع كان ثمة زوج إضافي من عصبونات ماوثر. عندما قامت عصبونات ماوثر الإضافية هذه بإرسال محاورها العصبية عبر الجزء المدور من الدماغ المؤخر فقد فعلت هذا أول الأمر في الاتجاه الخاطئ، صعوداً نحو الدماغ الأوسط بدلاً من نزولاً نحو النخاع الشوكي. ولكن ما إن خرجت من القطعة المدورة ووجدت أنفسها في نسيج غير مدور حتى قامت بالدوران إلى الخلف دورة كاملة وهبطت (الرسم 5.4). خمن هبارد أن توجه نمو المحور العصبي يجب أن يكون متأثراً بتفاعلات مع البيئة المحيطة.

بعد أن قرأت عن عمل هبارد الأنف الذكر، قمت بتجربة مشابهة على محاور الخلايا العقدية العصبية الخاصة بالشبكية، والتي أظهرت أنه عندما تدخل هذه المحاور العصبية قطعة من نسيج عصبي مدور باتجاه دوران عقارب الساعة وهي في طريقها إلى السقف البصري، فإنها تدور أيضاً بالاتجاه ذاته كما لو كانت تعير انتباهها للمؤشرات المحلية في القطعة المدورة. لكن عندما كانت تخرج من القطعة المدورة و«تكتشف» أنها ليست حيث يجب أن تكون، فقد كانت تقوم بانعطافات تصحيحية حتى تجد طريقها إلى السقف البصري. تجارب القص واللصق هذه تشير إلى أن المحاور العصبية الريادية تشق طريقها من خلال قراءة الأدلة في بيئتها المحيطة وليس من خلال تشمم إشارات بعيدة.



الرسم 5.4 تجربة هيبارد في عام 1965 مع قطعة مدورة من الدماغ الخلفي. محاور خلايا ماوئتر العملاقة (Mrot) المدورة عكسياً تقطع الخط الناصف صعوداً كي تصل إلى الدماغ، وعندئذ ما إن تخرج من النسيج المدور حتى تنعطف وتتجه باتجاه الديل نحو النخاع الشوكي. محاور خلايا ماوئتر غير المدورة (Mnr)، التي ترى في أسفل الصورة المجهرية تقطع الخط الناصف وتتجه باتجاه الديل كالمعتاد. مقتبش بالحرفية من تجربة إي. هبارد في عام 1965: «توجه محاور خلية ماوئتر من عصب دهلزيي مضاعف ونموها الموجه». مجلة علوم الأعصاب التجريبية 301 - 13:289.

عملية مد المحاور العصبية في الجهاز العصبي يمكن مقارنتها بالنمو التدريجي لقرية وصولاً لأن تصبح مدينةً عملاقة. أول من يصل هم الرواد الذين يشقون طرقهم باستخدام البوصلات ومعرفتهم بالجغرافيا. هم يقرؤون الطوبوغرافيا المحلية ويفهمون خارطة الأرض.. كيف تصل الجداول والأنهار إلى البحيرة. السابقون يتبعهم الآخرون. المسارات التي شقها الرواد الأوائل تصبح مطروقة، والمسارات الأكبر تصبح طرقاً فشوارع.. شارع يونج الذي يمتد من الشمال إلى الجنوب وشارع بلور الذي

يمتد من الشرق إلى الغرب. بتحول البلدة إلى مدينة تستحيل الشوارع أوتوسترادات
وثشق العديد من الشوارع العديدة وتشكل المتروحات ويصير ثمة نادي للهوكي.
وإذا كان لديك خريطة للمدينة ووسيلة لدفع ثمن تذكرة المواصلات العامة وتقرأ
الإشارات جيدًا، فيمكنك أن تصل إلى ملعب الهوكي من أي مكان تقريبًا.

التجارب والتأثير

في ثمانينات القرن العشرين كان أندرو لومسدن وآلون دافيس في جامعة لندن
يبحثان في الكيفية التي تصل من خلالها بعض المحاور العصبية الحسية إلى قاعدة
شوارب الفأر. تبني الفئران خريطة مستندة على اللمس عن محيطها القريب من
خلال تحريك شواربها المعضبة بغزارة. تدعى منطقة الأدمة الخارجية التي تحوي
قاعدة الشوارب بـ«وسادة الفك العلوي»، وهي هدف للعديد من المحاور العصبية
الحسية المنبثقة من العصب القحفي الخامس. قام لومسدن ودافيس بوضع هذه
العصبونات الحسية والوسادة الفك العلوية كل على مقربة من الأخرى في صفحة
لزرع النسج في مرحلة تسبق اتصالهما. نمت المحاور العصبية مباشرة باتجاه
الوسادة الفك العلوية، دون أن تُخدع أو تنحرف باتجاه نسج أخرى كان لومسدن
ودافيس قد أضافها في بعض الأحيان.

أشار الباحثان إلى أن الوسادة الفك العلوية تطلق جزيئات انتشارية تجذب هذه
المحاور العصبية الحسية. الجذب الكيميائي هو عملية بيولوجية تستدل من خلالها
خلية على تدرج مادة كيميائية محلية قبل أن تتحرك نحوها. فعلى سبيل المثال:
يساعد الجذب الكيميائي خلايا الدم البيضاء على التوجه إلى أماكن الإنتان. لقدومه
من الوسادة الفك العلوية (ماكسيلاري باد) قام لومسدن ودافيس بتسمية الجاذب
الكيميائي المجهول «عامل ماكس».

قد يبدو وجود مثل هذا الجاذب الكيميائي متناقضًا مع العمل المشروح في الفصل
السابق، والذي أشار إلى أن الوجيهات لا تجذب من بعد المحاور العصبية القادمة. لكن،
لأن الجاذبات في الدماغ تنحو لأن تلتصق بالطبقة السفلية للمادة خارج الخلوية
خلال مدة بسيطة من إفرازها، فلا يمكن العثور عليها إلا عندما تكون المحاور

العصبية على مقربة من مواقع الإفراز. بالإضافة للجاذبات في البيئة القريبة، يمكن للخلايا أن تفرز أيضًا النابذات الكيميائية التي تتفادها مخاريط النمو إذا اقتربت أكثر من اللازم. وهكذا بينما تقوم الوسادة الفكية بإفراز الجاذبات الكيميائية، تقوم النسيج بإفراز المنفرات الكيميائية، ولذا فلا يوجد سوى خيار وحيد بالنسبة لهذه المحاور العصبية الحسية، ألا وهو أن تدخل الوسادة الفكية لتعصب الشوارب.

بشرت تسعينات القرن العشرين بحقبة جديدة من الاكتشافات المتسارعة في الطبيعة الجزيئية للحياة، والتي تأثت من التطورات التي طرأت على علم الجينات الجزيئية المعاصر والهندسة الجزيئية. كان العلماء يكتشفون ويسلسلون البروتينات والجينات المسؤولة عن أي عملية تقريبًا يمكن اختبارها في طبق زرع أو متعضية تستخدم نموذجًا، كالديدان الممسودة والذباب والفئران. مكن هذا العمل الأبحاث عن الطبيعة الجزيئية للجاذبات والنابذات الكيميائية. في عام 1990 عثر إدوارد هيدجيوك وزملاؤه في جامعة جونز هوبكنز على ثلاثة جينات أثرت في مسار المحاور العصبية الريادية في الدودة الممسودة، *الريداء الرشيق*. أتت هذه الجينات من مجموعة من الطافرات ذات حركة ذاتية لا يتسق بعضها مع بعض، ولذا فقد دُعيت كلها بالـ *unc* (الطافرات اللامتناسقات *uncoordinated*).

واحدة من هذه الطافرات اللامتناسقة أثرت في مسار المحاور العصبية التي تشق طريقها ظهرًا، وأخرى أثرت في مسار المحاور العصبية التي تشق طريقها عبر البطن، والثالثة كانت ذات تأثير مزدوج على المسار الظهري والبطني. استنسخ عندئذ هيدجيوك وزملاؤه هذه الجينات. الجين المتحول اللامتناسق الذي يؤثر في كل من المسار البطني والظهري تبين أنه يشفر بروتينًا حديث الإفراز من شأنه أن يوجه المحاور العصبية. سرعان ما وجد مارك تسير - لافيغني وزملاؤه في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو نظراء لدى الفقاريات لهذا الجين اللامتناسق وسموا عامل التوجيه الذي يصنعه هذا الجين بـ «النترين» (تيمنا بكلمة «نتر» السنسكريتية التي تعني «من يقود»). الجينين اللامتناسقين الآخرين كانا بمثابة مستقبلين للنترين. مخاريط النمو التي لديها واحد من هذه المستقبلات تُجذب إلى النترين، في حين تُنفر منه مخاريط النمو التي لديها المستقبل الآخر.

النترين هو واحد من عائلة من البروتينات المحفوظة جيدًا والمرتبطة تطوريًا والتي لا تساهم في توجيه المحاور العصبية فحسب، بل أيضًا في هجرة العصبونات والخلايا في عديد من نسيج الجسم الأخرى، بما في ذلك المجاري على تصرفها والأوعية الدموية. ولذا فإن التحولات في جينات النترين تشوّش النمو المورفولوجي لعديد من الأنسجة وتسبب طائفةً من المتلازمات لدى البشر. نادرًا ما تمت رؤية تحولات في أول جين نترين لدى البشر، ولعل مرّد ذلك أنّ جين النترين ضروري للنمو. ولكن بعض التحولات تعطل وظيفة النترين بعض الشيء فحسب دون أن تكون مميتة، ولكنها تقترن بتقاطعات محاور عصبية غير طبيعية في النخاع الشوكي وما ينجم عن ذلك من اضطراب سلوكي يتمثل بحركات لا إرادية في إحدى اليدين تحاكي الحركات الإرادية لليد الأخرى.

في الوقت ذاته التي اكتُشِفَت فيه النترينات، اكتشف جوناثان رابر وزملاؤه العاملون في جامعة بنسلفانيا عامل توجيه نابذ. سموا هذا العامل في بادئ الأمر «كولابسين» (نسبةً إلى كلمة collapse في الإنكليزية، والتي تفيد معنى الانهدام أو الانهيار) لأن تعريض مخاريط النمو الفاعلة لكميات بسيطة من الكولابسين يدفعها لأن تسحب كل أقدامها الشعرية إلى الداخل وتتخذ شكل بصيلة بسيطًا. تخسر مخاريط النمو تمسكها بالسطح، وسرعان ما ينزلق المحور العصبي إلى الخلف. عندما تُستخدَم أدنى كمية من هذا المنفر الكيميائي على جانب واحد فقط من مخروط النمو فإنه يخسر أقدامه الشعرية في ذاك الجانب ويلتفت بعيدًا كما لو أنه نفر. أصبح الكولابسين أول عضو يتم التعرف عليه في عائلة أخرى كبيرة من موجهات المحور العصبي التي وُجِدَت أيضًا من قبل جودمان وزملائه في زبابة الفاكهة ودعواها بـ«السيمافورينات» (على اسم السيمافور أو الملاوحة - وهو نظام إشارات بالأعلام أو وضعيات الذراعين وظيفته نقل المعلومات من بعيد).

ثمّة 20 جين سيمافورين مختلفًا في الجينوم البشري (الجينوم هو مجموع الجينات في الكائن)، وكل جين منها يشكل نسخةً مختلفةً بعض الشيء من واحد من هذه السيمافورينات. وكما هو الحال في النترينات، ثمّة أيضًا عديد من المستقبلات

المختلفة لهذه السيمافورينات. يمكن تخيل أن مخاريط النمو لمختلف العصبونات تستجيب للترينات والسيمافورينات التي تصادفها بطرقها الخاصة: بعضها يجذب وبعضها ينفر وبعضها لا يتأثر. وبالانطلاق من هذه المنظور يمكن للمرء أن يبدأ بتصور التنوع الهائل للخيارات التي تختارها مخاريط النمو المتوجهة في مختلف الاتجاهات.

اكتشف مزيد من عوامل توجيه المحاور العصبية في عديد من المختبرات، منذ تعرّف الترينات والسيمافورينات. عندما ينظر المرء إلى الجهاز العصبي في بداياته ورسم خريطة لكل أماكن صنع عوامل التوجيه هذه، فسيري أن الجهاز العصبي الجنيني مغطى عملياً بمختلف أنواع عوامل التوجيه. وكما يمكن أن يستخدم مختلف الناس الخريطة نفسها للذهاب إلى أماكن مختلفة في المدينة، يمكن أن تستخدم مختلف المحاور العصبية الأنماط الجزيئية ذاتها في الدماغ كي تنمو نحو أهداف مختلفة. وعليه فإن الدماغ في مراحله الأولى يكون بمثابة لحاف ثلاثي الأبعاد مكون من قطع متنوعة هي إشارات للمحاور العصبية الريادية التي يمكن لها أن تصادف منطقة متميزة جزيئياً كل 20 - 50 ميكرونًا.

لن يذهب الجميع لحضور مباراة الهوكي، ولذا فالمهم هو أن تعرف أين تريد الذهاب وأين موقعك على الخريطة. مخاريط النمو قراء مهرة للخرائط الجزيئية في الدماغ النامي، فهي تكامل على الدوام مختلف توليفات الجاذبات والناذبات والجزيئات اللاصقة للخلية وغيرها من إشارات التوجيه المحتملة عندما تتخذ القرارات في أي مسار تتجه. هذا، في آخر المطاف، واجبها الأوحاد في الحياة.

الأهداف البيئية

شهد منتصف القرن التاسع عشر قطار العربات المحملة بالمسافرين المتعبين الذين عبروا أمريكا وصولاً إلى غربها واجتازوا جبال روكي حتى حل بهم المطاف في أوريغون وكاليفورنيا. معظم رواد الغرب الأمريكي أولئك توجهوا بادئ الأمر نحو هضبة من الغرائيت تدعى «صخرة الاستقلال» في سويت ووتر فالي في وايومنغ. علّمت صخرة الاستقلال منتصف الطريق لأولئك الزاهبين إلى أوريغون. غالباً ما

توقف الرواد هنا لبرهة كي يستريحوا ويتحضرّوا للمرحلة التالية من رحلتهم. كثيراً ما نقشوا أسماءهم على الصخرة جنباً إلى جنب مع تواريخ وصولهم. لكن لم يكن يمكنهم المكوث طويلاً خاصةً إذا ما وصلوا إلى هناك في بداية شهر تموز، وإلا فسيواجهون خطر عدم تمكنهم من اجتياز جبال روكي قبل هطول الثلج الذي من شأنه أن يسدّ الطرق الجبلية. تواجه مخاريط النمو إشكاليات مشابهة، فقد يميلون لمكانٍ ما على الطريق. لكن لا ينبغي لهم التوقف طويلاً، فهذا مجرد هدف بيني. يتعين على المحاور العصبية مغادرة مثل هذه الأهداف المرحلية والانتقال إلى المرحلة التالية من رحلاتهم.

موضوع كيف تقدم المحاور العصبية في بادئ الأمر قبل أن تغادر بعدنّذ هدفًا بينيًا جذابًا لطالما درس باستفاضة في الخط الناصف البطني للجهاز العصبي، الذي يشكل هدفًا مرحليًا لعدد من المحاور العصبية التي تعبر من جانب من الدماغ إلى الجانب الآخر. يدعوا علماء تشريح الأعصاب عبورات المحاور العصبية هذه للخط الناصف بـ«الوصلات العصبية». نقاط الالتقاء أو الوصلات العصبية تشكّل سمةً عامةً لجهازنا العصبي بسبب الحاجة لتنسيق الوظائف الحسية والحركية عبر جانبي الجسم. الوصلات العصبية البطنية الخاصة بالنخاع الشوكي ترودها أولاً أولى العصبونات التي ترسل محاورها العصبية من ناحية البطن. تصادف قرب الخط الناصف البطني عوامل جذبٍ كالنترين. عندنّذ يعبرون الخط الناصف وعادةً ما ينمون إما إلى الأعلى باتجاه الدماغ أو إلى الأسفل باتجاه الذيل من ناحية الجهة الأخرى للنخاع الشوكي. فما إن تصبح مخاريط النمو على الجانب الآخر، حتى تصبح جاذبات الخط الأوسط عديمة الأهمية بالنسبة إليها. كيف يمكن لهذا أن يحدث؟

أول تبصّرٍ كاشفٍ لهذه المشكلة تأتي من دراسة الباحثين في مختبر جودمان أثناء بحثهم عن متحولات التوصيلات المحورية في أجنة ذبابة الفاكهة. في هذه المتحولة المسماة «المتلوية» (روبو)، تعبر المحاور العصبية الخط الناصف مرارًا وتكرارًا وتدور في دواراتٍ، كما أفعل أحيانًا في دوارات الطرق البريطانية. يشقّر جين روبو مستقبلًا يستشعر نابذًا كيميائيًا اسمه «سليت» ويعبّر عنه عند الخط الناصف البطني. قبل عبور الخط الناصف، تقوم مخاريط النمو الخاصة بالعصبونات

الوصلية بصنع مستقبلات لجاذبات الخط الناصف دونًا عن نابذاته. لكن بعد عبور الخط الناصف، تبدأ بصنع الروبو، وهو المستقبل لسليت، ويصبح الخط الناصف أكثر نبذًا منه جذبًا. في متحولات الروبو لا يمكن لهذه المحاور العصبية تحسس النابذ الكيميائي، ولذا تعبر الخط الناصف وتعاود عبوره. إذا ما أخذنا في عين الاعتبار الجهاز العصبي الخاص بذبابة أم بإنسان، فالمفاهيم وعديد من جزئيات التوجيه تتشابه. المحاور العصبية الوصلية تنجذب بادئ الأمر إلى الخط الناصف، لكنها تتغير عند عبورها إياه بحيث يصبح الخط الناصف غير جاذبٍ أو حتى نابذ. الخط الناصف البطني هو ليس إلا هدفًا مرحليًا من عديد من الأهداف البينية في الجهاز العصبي والتي يتعين للمحاور العصبية أن تنمو تجاهها ومن ثم تغادرها. تجزئ هذه الاستراتيجية رحلاتها الطويلة إلى مراحل قابلة للاجتياز، فتمضي المحاور العصبية من هدف بيني لآخر دون كثير توقف ودون عودة إلى الوراء.

في عام 1987، معاووني الدائم والمتكرر والأبدي (وهو زوجتي الرائعة) كريستين هولت وأنا، كنا في إجازة سبوعية في مختبر فريدريش بونهوفر في معهد ماكس بلانك لبيولوجيا النماء في توبنغن في ألمانيا. كنا نصور أفلام عن مخاريط النمو الخاصة بالخلايا الشبكية العقدية التي تشق طريقها إلى أهدافها في الدماغ الأوسط الظهري في أجنة الضفدع. لعمل هذا كانت كريستين تُحدث شقًا رقيقًا فوق ركن العين وتدخل إبرة تحمل صبغة مشعة بعض الشيء، كي تقوم بنقلها إلى بعض الخلايا. كمنت الخطوة التالية في أن نقلب الجنين على شريحة مجهر بحيث يمكن تسجيل تصويرٍ بطيء مكبرٍ لمخاريط النمو التي عبرت الخط الناصف الخاص بالتصالبة البصرية وأصبحت في طريقها نحو السقف البصري أو الدماغ الأوسط الظهري.

كانت جلسة التصوير المكلفة بالنجاح تستمر من الصباح حتى المساء. ذات يوم، بينما كانت كريستين تقلب جنينًا معلقًا بنجاح، اهتزت يدها بعض الشيء فمزقت دون قصد ركن العين الصغير الذي يشكل مدخلًا إلى الخلايا العقدية المعلمة الخاصة بالشبكية. لكن في الوقت الذي حصل فيه هذا، كان أول محور خلية عقدية شبكية قد غادر العين أساسًا وعبر الخط الناصف البطني عند التصالبة البصرية وكان تمامًا

في خضم الفعل المتمثل بزحفه ظهرنا صعودًا نحو الجانب الآخر من الدماغ. في هذه المرحلة كان النموذج أصلح ما يكون للتصوير، إلا أننا كنا عن طريق الخطأ قد فصلنا مخروط النمو عن جسم خليته. تناقشنا لهيئة عن جدوى إضاعة اليوم في مشاهدة مخروط النمو المسكين هذا! كنا نظن أن مثل هذه المحاور العصبية ستموت بالتأكيد، وكنت أؤيد أن نبدأ من جديد إلا أن بونهوفر الذي كنا ضيوفًا عنده شجعنا على النظر إلى المخروط على أية حال لنرى ما قد يحدث. الفيلم الذي صورناه بالبطيء أدهشنا جميعًا. تابع مخروط النمو المفصول النمو وشق الطريق على النحو الصحيح لعدة ساعات، ومخاريط النمو الأخرى التي قُطعت لاحقًا محاورها العصبية عن عمد أظهرت أن مخاريط النمو هذه كانت مستقلة على نحو لافت حين قطعها عن جسم خلاياها الأم ونوياتها.

تبين أن مخاريط النمو تحوز على الآليات المطلوبة كافة لصنع بروتينات جديدة وهدم القديمة. فهي على الدوام تتركب بروتينات جديدة باستخدام آلاف جزيئات مرسال الحمض النووي الريبسي المختلفة التي سافرت من منشئها في النوية إلى تلك النقاط الأمامية البعيدة من العصبون. عديد من إشارات التوجيه، الجاذبة منها والنافذة، تحفز تركيب البروتين في مخروط النمو خلال دقائق من ربط مستقبلاتها. وجد هولت وزملاؤه أن التركيب البروتيني الجديد هذا أساسي للاستجابات التي يبدئها مخروط النمو إزاء إشارات التوجيه وإزاء ما يفعله بعد ذلك. يمكن لمخروط النمو عندما يصل لهدف مرحلي أن يغير بسرعة أولويات مسيرته، بحيث تقل الجاذبية إزاء الهدف الحالي وتزيد إزاء الهدف التالي.

على العموم، تقود إشارات التوجيه كالنترين - في حالة الجذب - إلى زيادة في التركيب المحلي للبروتينات المشاركة في اللصق وتشكيل الهيكل الخلوي. عندما يستشعر مخروط النمو عامل توجيه جاذب في أحد الجوانب، فسيسبب تركيب البروتين المحلي على هذا الجانب نموًا معززًا في ذلك الاتجاه، فيلتفت مخروط النمو باتجاه ذلك الجاذب. في النمط النابذ، تؤدي عوامل التوجيه نفسها إلى نقصان في تركيب هذه البروتينات وزيادة في البروتينات التي تعزز هدم الهيكل الخلوي.

وعليه، فإن مخروط النمو عندما يستشعر بعامل توجيه نابذ على أحد الجوانب، يقوم بإنقاص النمو في ذلك الاتجاه فيشيخ (بوجهه بعيداً). بقدر ما يبدو هذا المنطق بسيطاً وأنيقاً في بادئ الأمر، بقدر ما يشير إلى التحدي الذي يواجهه الباحثين المستقبليين في هذا المجال. إذا كانت مخاريط النمو آلات مستقلة قادرة على إعادة تعريف نفسها باستمرار أثناء مسيرها عبر الدماغ الجنيني الممتلئ بما تتفاوت جاذبيته من إشارات التوجيه وجزيئات اللصق، فكيف سنتمكن يوماً من فهم هذا النظام بأكمله؟

إعادة التوليد

كتب كايال في عام 1928: «ما إن يكون النمو قد انتهى، حتى تجف ينباع نمو المحاور العصبية والتغصنات إلى غير رجعة. في بعض الأحيان تكون المراكز العصبية لدى الراشدين مثبتة ومنتهية على نحو لا يقبل التغيير. كل شيء قد يموت دون أن يعاد توليده. إنها مهمة العلم المستقبلي أن يغير، إن أمكن، هذه الحقيقة المرة». عندما كان مارك بيونيكونتي نجم كرة قدم يافع في عام 1985، تعرض نخاعه الشوكي لإصابة في إحدى المباريات.

منذ ذلك الحين فصاعداً ما عاد بإمكانه تحريك أي عضلة تقع دون الرقبة، مدفوعاً بإلهام إمكانية إيجاد علاج لإصابة مارك وغيره من العديد ممن عانوا من إصابات معطلة في النخاع الشوكي، قام والد مارك الذي حُفر اسمه في قاعة مشاهير فريق كرة القدم الأمريكي، نيك بيونيكونتي، بتوحيد جهوده مع بارث آ. غرين لتأسيس مشروع ميامي لعلاج الشلل. مشروع ميامي هو مركز بحث وعلاج من عدة مراكز رئيسية حول العالم منكب على هذه المهمة الوحيدة. لكن للأسف ما تزال احتمالات شفاء الراشدين المصابين بأذيات شوكية معتبرة أو إصابات دماغية بليغة في أدنى مستوياتها.

هذه ليست إدانة للعلم لأن إصلاح جهاز عصبي معتل يرقى لأن يكون واحداً من أكبر التحديات في الطب بأسره. أظهرت الأبحاث على الحيوانات المخبرية والعصبونات المزدرة أن عصبونات الثدييات الراشدة أقل قدرة في ذات تكوينها من

العصبونات اليافة على معاودة النمو. تبدو كما لو أنها فقدت بهاء شبابها وسحره. أظهرت الأبحاث أيضًا أن مواضع الندبات العصبية يُمَلَأُ بخلايا غير عصبية ومواد خارج خلوية ذات آثار كبحية على معاودة نمو المحاور العصبية. أخيرًا، فإن عديدًا من إشارات التوجيه التي تستخدمها العصبونات لتجد وجهاتها المناسبة خلال مرحلة النمو الأولي في الجنين غالبًا ما تكون غير موجودة لدى البالغ لتوجه المحاور العصبية التي تنمو من جديد.

أحرز العلماء تقدمًا حقيقيًا في فهم بعض التفاصيل الكامنة خلف هذه التحديات التي تمنع إعادة التوليد، إلا أن هذا لم يمضِ بعيدًا في طريق الشفاء من الشلل. على الرغم من ذلك، ما زال العاملون في هذا المجال يأملون أن تكون البحوث في آليات نمو المحاور العصبية والتوجيه خلال النمو ناجعةً في إيجاد طرقٍ للمساعدة على معاودة نمو المحاور العصبية المقطوعة لدى البالغين، بحيث يتسنى لنا يومًا أن نكون قادرين على علاج إصابات الجهاز العصبي الشبيهة بإصابة مارك.

مد الاتصالات العصبية هو واحدٌ من أعظم مآثر الدماغ النامي وما يزال من أعظم التحديات التي تواجه علم الأعصاب والطب. السير الدقيق للمحاور العصبية الرائدة وما يليها من مليارات المحاور التابعة مسؤولٌ عن ضمان وصول المعلومات الصحيحة للأماكن الصحيحة كي تُعالَج وتُنظَّم. إشارات التوجيه التي تستخدمها مخاريط النمو في السير قد تكون على شاكلة جزيئات التصاقٍ بالأغشية أو على شاكلة جاذباتٍ وناذباتٍ كيميائية محلية. أكانت تشقُّ مساراتٍ جديدة أم تستخدم غيرها من المحاور العصبية كما لو كانت نظام نقلٍ عام، فكثيرًا ما تغير المحاور العصبية أولوياتها وتحديثها فيما يتعلق بوجهاتها التالية. معظم المحاور العصبية تصل وجهاتها في آخر المطاف، حيث تعثر على شركائها المشبكيين وتتصل معهم، ما يسمح للدماغ البدء بإطلاق أولى شرارات السيالات العصبية.

إطلاق شرارة السيالات العصبية

حيث نشهد اللحظة المفصلية في حيائي عصبونين، وذلك عندما يلتقي محور العصبون الأول مع تغصن من العصبون الثاني، فيدرك الاثنان أن أحدهما مقدر للآخر. يلتصق أحدهما بالآخر على نحو وثيق ويبرمون الصفقة بقبلة مشبكية.

الدقة

أول ركلة للجنين داخل الرحم، والتي تحدث في منتصف الحمل تقريباً، هي لحظة لا تنسى ومنبغ جديد للصلة مع الطفل غير المولود، وموضوع نقاش محتمل قد يتبين أنه محرّج للطفل بعد سنوات قليلة. ماذا يعني من منظور نمو الجهاز العصبي أن يبدأ الطفل بالركل؟ من ناحية فإن هذا يعني بالتأكيد أن محاور العصبونات الحركية قد وصلت غايتها وبدأت بالتشبيك مع العضلات في الرجل. إذن يبدأ الركل إلا بعد أن تُعْمَل هذه الاتصالات المشبكية. مليارات المحاور العصبية الأخرى في الدماغ تكون قد وصلت أيضاً إلى آخر وجهات سفرها وبدأت بعمل المشابك العصبية فيما بينها، شأنها في ذلك شأن محاور عصبونات الرجل الحركية.

بعد وصولها إلى وجهاتها النهائية، تقوم المحاور العصبية النامية بخلع مخاريط النمو الخاصة بها وتبدأ ببرعمة الأغصان التي تحيك طريقها عبر آلاف أو ملايين العصبونات - الهدف التي تحيط بها. تكون العصبونات الهدف تكون بانتظار وصول المحاور العصبية، فتتمد باتجاهها تغصناتها العصبية. في هذه الغابة من التغصنات العصبية النامية تكون نهايات المحاور العصبية المتشجرة تبحث عن شركائها المشبكيين الأكثر ملائمة والعكس بالعكس.

تُقام الاتصالات في الجهاز العصبي على نحو دقيق للغاية لم يُعرَف عنه شيء حتى عشرينات القرن العشرين. في أكاديمية فيينا للعلوم في ذلك الزمان، بدأ عالم نماء حيوي شاب اسمه باول فايس بالعمل على هذه العضلة. بوصفه طالب دراسات عليا، كان فايس يقوم بدراسة إعادة توليد الأعصاب في سمندل الماء، فلاحظ أنه

عندما يؤلّد عصب الرجل من جديد، يعاود الحيوان اكتساب القدرة على تحريك الرجل على نحوٍ فاعليٍّ ومتناسق، دون أن تخسر أياً من ارتكاساتها وبتناغمٍ تامٍ مع الأطراف الأخرى، بغية اكتشاف أكانت المدخلات الحسية تلعب دوراً في إعادة تأسيس هذا التنسيق، سمح فايس للمحاور العصبية الحركية دون الحسية بإعادة التولد، فلا يعود الحيوان يستطيع الشعور بالطرف المعاد توليده.

ومع ذلك فقد استُردّت الحركة المتناسقة بشكلٍ ممتاز. إذا لم تكن التغذية الحسية الراجعة ضرورية. اقترح فايس تفسيراً أسماه «التحديد العضلي» تبغاً للتحديد العضلي تكون العصبونات الحركية في بادئ الأمر قليلة الانتقائية فتعصب عضلات الطرف على نحوٍ أميل للعشوائية، إذ أن أي عصبون حركي قادرٌ على تعصيب أي عضلة. تجارب التعصيب الهجينة كانت قد أظهرت هذا أساساً. تتضمن الخطوة التالية التواصل بين العضلة والعصبون الحركي. ترسل الخلية العصبية رسالةً مفادها: «تحياتي، أنت قد تشابكتي معي للتو، وأنا خلية من خلايا العضلة الألوية الكبيرة».

يستخدم العصبون الحركي عندئذٍ هذه المعلومة كي يقيم الصلات في النخاع الشوكي على النحو الصحيح. كان التحديد العضلي مفيداً على نحوٍ خاص في تجارب التهجين العصبي. فعلى سبيل المثال: كان فايس وزملاؤه يقطعون عصباً يعصب عضلةً باسطةً في رجل سمندل الماء ثم يصلها بعضلة قابضة قريبة. عندما استعادت سمندلات الماء التي أجريت عليها تجارب التعصيب الهجين حركة الرجل، فقد كانت حركاتها أول الأمر غير طبيعية ومعكوسةً بطريقةً تثبت أن التعصيب الهجين كان ناجحاً. لكن بعد أسبوعٍ أو نحو ذلك، بدأت الرجل المعصبة على نحو هجين بتعديل التزامن حتى استعادت تنسيقها السابق كاملاً.

كان مفهوم فايس للتحديد العضلي جميلاً لأنه أتاح المجال لتعميمه بغية المساعدة على فهم الوصل العصبي في الدماغ ككل. إذا كان التحديد يستطيع الإقامة في العضلات، فلم لا يكون بمقدوره أن يقيم في الخلايا الأخرى ويُنقل إلى أية عصبونات تشابك معه؟ يمكن للمشبك الناشئ أن يكون مكاناً لتبادل المعلومات عن هويات الخلايا. في هذه النسخة الموسعة من مفهوم فايس، والمعروفة باسم

«فرضية الصدى»، يقوم كل عصبون بإخبار العصبونات التي تعصبه بما قام به بنجاح إلى حد الآن، وهذه العصبونات عندئذ تمرر هذه المعلومات إلى العصبونات التي تعصبها. «مرحباً، أجل، أنا عصبون كبحي من النمط 24 - إكس سيفما، وقد انوصلت بعصبون حركي كان قد أخبرني للتو بأنه متصل بالعضلة الألوية الكبرى»، وهكذا دواليك.

لسوء حظ نظرية الصدى، فقد قبل فايس بعد برهة من انتقاله إلى جامعة شيكاغو طالب دراسات عليا اسمه روجر سبيري، كان من شأن عمله أن يقوض عمل أستاذه فايس. في أبحاثه لنيل الدكتوراة، والتي قام بها في مخبر فايس، استخدم سبيري جرذاناً يافعة ليرى إن كان التحديد العضلي يسري على الثدييات. في مراحل باكراً من النمو ما بعد الولادة، يمكن للجرذان أن تعاود توليد أعصابها المحيطية إلى حد ما. قام سبيري بتعصيب العضلات الباسطة والقبضة في أرجلها على نحو متصلب. ما اكتشفه، وعلى خلاف ما هو الحال لدى سمندلات الماء، كان أنه لا يوجد أي بداية لاستعادة الحركة الطبيعية لدى هذه الجرذان حتى بعد سنة أو أكثر.

استمرت الجرذان التي أجريت عليها هذه التجربة بتحريك أطرافها هجينة التعصيب على نحو غريب، وعندما وُضعت داخل سياج محتو على شبكة كهربائية، قام الطرف تصالبي التعصيب بزيادة الضغط على الشبكة الكهربائية بأقصى ما يستطيع بدلاً من الانتثار عنه، وهو ما فعلته الأرجل الثلاث الأخرى. لم يُصلح هذا الارتكاس الشاذ حتى بعد مرور أكثر من سنة.

واقع أن هذه النتيجة تختلف تمام الاختلاف عن نتائج تجارب التعصيب المتصالب في سمندلات الماء دفع سبيري إلى التساؤل عمّ إذا كان ثمة تفسير آخر للنتائج التي تمظهرت عند سمندلات الماء. ماذا لو كانت المحاور الهجينة في سمندلات الماء المعصبة تصالبيًا في المخبر تفك التصالب بطريقة ما؟ ماذا لو كانت ترجع القهقري إلى مواطنها الأصلية (أي إلى عضلاتها الأصلية)؟ اختبارًا لهذه الفكرة، شرع سبيري بالقيام بتجارب التعصيب المتصالب في مختلف الحيوانات (السماك، السمندلات والضفادع) بينما بذل غاية الجهد منعا لأي معاودة تعصيب من الأعصاب الأصلية.

في هذه الحالات لم تسجل أي استعادة للحركة الطبيعية. فسر سبيري عودة التنسيق الطبيعي في التجارب المجراة من قبل فايس بأن العصب الأصلي وجد طريق العودة. أصبح الآن معروفاً بالفعل أن الأعصاب الأصلية في مثل هذه الحالات لدى البرمائيات تنمو رجوعاً إلى عضلتها الخاصة وتطرد عنها أية مشابك غريبة. أظهر هذا العمل أن فكرة التحديد العضلي الخاص بالعصبونات الحركية المعاد توليدها على الأرجح خاطئة، جراء خطأ بسيط في تفسير ما كان يحدث حقيقةً.

عندما كنت طالب دراسات عليا في سبعينات القرن العشرين كنت سعيد الحظ بما فيه الكفاية لأكون مساعد مدرس في مادة مدخل إلى بيولوجيا الأعصاب التي كان سبيري يعلمها في معهد كاليفورنيا للتقانة. أذكر أن واحداً من الطلاب سأل سبيري أكان التعصيب المتصالب قد أجري يوماً على البشر. شرح سبيري أنه في حالة تأذي عصب الوجه، يمكن تغيير مسار الأعصاب جراحياً مساعدةً للمريض كي يستعيد بعض التحكم والتوتر في عضلات الوجه. يمكن للبشر أيضاً أن يتعلموا أن يأمرُوا العضلة «الخطأ» أن تفعل الشيء الصحيح بجهد واع (كأن يتعلموا كيفية الابتسام)، لكن التعابير الطبيعية عن المشاعر والارتكاسات التي تتجلى على نحوٍ غير واعٍ غالباً ما تسبب تقبض العضلات الخطأ لدى هؤلاء المرضى، الأمر الذي يقود إلى حركات وتعابير غير ملائمة.

على الرغم من أن فايس ومعاونيه كانوا بالتأكيد قد أخطأوا التفسير في تجارب التعصيب المتصالب، فإنه ما زال ثمة بصيص أملٍ بصحة مفهوم التحديد العضلي. لعل التحديد حصل عندما كانت الصلات قد عُملت أساساً. كانت هذه الصلات الأولى ما يزال يمكن عملها على نحوٍ أقرب إلى العشوائية مع العضلات الهدف التي من شأنها عندئذٍ أن تخبر الصلات من تكون. بعد ذلك، إذا ما قام من يجري التجارب في مرحلة لاحقة بقطع العصب والسماح له بمعاودة التولد، فسيكون العصب في تلك المرحلة «عارفاً» أساساً من يكون وأي عضلة ينبغي له أن ينمو عائداً إليها. إلا أنه لم يكن من السهل اختبار هذه الفكرة.

لكن بعد ذلك، في ثمانينات القرن العشرين، وجدت لين لاندمسر في جامعة يال

طريقة لتعليم مجموعة صغيرة من العصبونات في أجنة الدجاج حتى قبل أن تبدأ بمد محاورها العصبية. في تجربة مفصلية، قامت لاندنسر وزميلاتها في البحث، سينثيا لانس - جونز بتدوير قطعة من النخاع الشوكي في هذه الأجنة في مرحلة نمائية سابقة لبدء نمو محاور العصبونات. رأتا أن المحاور العصبية الخاصة بهذه العصبونات الحركية العذراء قامت بالنمو رجوعًا إلى عضلاتها العذراء الموائمة، حتى ولو استلزم ذلك السير في مسارات غير معتادة للوصول إلى هنالك. لم تكن هذه العصبونات الحركية عديمة التمييز بحال من الأحوال. فهي كانت «تعلم» جوهريًا ومنذ البداية بأي عضلة تتصل. استنتجت لاندنسر ولانس - جونز: «تتمتع العصبونات الحركية بهويات محددة سابقة لنمو المحور العصبي». كان هذا آخر مسمار في نعش مفهوم التحديد العضلي.

الألفة الكيميائية

بعد أن ساعد في تقويض الفرضية السائدة وراء تعصيب الجهاز العصبي، بدأ سبيري بالبحث عن تبصرات جديدة في هذه العملية. أجرى عدة تجارب كان من شأن نتائجها أن تقود إلى نظرية جديدة في تحديد الصلات العصبية. اشتملت هذه التجارب حاسة البصر والصلات بين العين والدماغ. كانت التجارب الأولى بسيطة. قام بقطع العصب البصري لدى سمندل الماء وانتظر حتى نما من جديد إلى هدفه المركزي الرئيسي، أي إلى السقف البصري في الدماغ الأوسط الظهري. عندما عاد الإبصار فإن الحيوان صار يرى بالشكل المعتاد. كان ينقض باتجاه الأعلى عندما يوضع طعم أعلاه وإلى الأسفل عندما كان الطعم في الأسفل.

جميل جدًا! كان هذا أشبه بطرف يستعيد التنسيق التام بنمو العصب من جديد. الشيء التالي الذي فعله سبيري كان مناظرًا لتجارب مصالبة التعصيب التي كان قد أجراها على الأعصاب الحركية. في هذه السلسلة من التجارب، قام بإرخاء اتصال كرة عين السمندل بمحجرها، ودورها 180 درجة قبل أن يخطها إلى المحجر مجددًا وهي مقلوبة رأسًا على عقب. السؤال الذي كان يبحث عن إجابته كان هل ستدور الرؤية لدى حيوان السمندل رأسًا على عقب (بتدوير العين)؟ وإذا دارت

الرؤية بطريقة ما في البداية، فهل سيعدل الجهاز العصبي من نفسه بحيث ينقُض السمندل في الاتجاه الصحيح كي يمسك بالدودة؟

أعطت التجربة أجلى النتائج حيال كلا السؤالين. الجواب عن السؤال الأول كان «نعم». عندما عادت الرؤية أخذت حيوانات السمندل تتصرف كما لو أن عالمها مقلوبٌ شاقولياً وأفقيًا. أجرى سبيري النوع ذاته من التجارب على عديد من فصائل السمندل والضفدع بنتائج مشابهة. بعدئذٍ قام بقطع العصب البصري قبل تدوير العين فلعلَّ العصب في هذه الحالة يحظى بفرصة أفضل لإيجاد صلاتٍ أفضل ملائمةً وظيفيةً عندما يتولّد من جديد. لكنَّ النتائج كانت هي هي، كما وصفها سبيري:

عندما كانت توضع ذبابةٌ أمام الحيوانات بحيث يمكن لهم انتزاعها بقفزة سهلة، فقد كانوا يدورون إلى الخلف بسرعة بدلاً من الانقضاض إلى الأمام. وبالعكس فقد كانوا يقفزون إلى الأمام في الفراغ عندما يوضع الطعم وراءهم (وإلى الجانب قليلاً). عندما كانت الحيوانات تستريح في وضعية يمكن معها وضع الطعم تحت مستوى العين بحيث تلاحظه، كانت ترفع رأسها إلى الأعلى وتنقضُّ على الهواء فوقها. عندما كان الطعم يُدلى فوق الرأس وخلف العين بعض الشيء كانت الحيوانات تنقضُّ إلى الأسفل والأمام فيمتلئ فمها بالطين والطحالب.

لم يقلَّ جواب السؤال الثاني وضوحاً عن جواب الأول. الجواب كان لا، فالحيوانات التي خضعت للعملية المذكورة (في العين) لم تتعافَ أبداً، إذ ظلت تنقض في الاتجاه الخاطئ بقية حياتها.

يتأتى إسقاط سطح الشبكية على السقف البصري، والذي تناظر فيه كل نقطة من الشبكية مقابلتها من السقف، من واقع أنَّ المحاور العصبية المنبثقة من المواضع المتجاورة في الشبكية تصنع مشابك مع العصبونات على المواضع المتجاورة في السقف البصري. يحفظ هذا النمط الطوبوغرافي من الارتباطية العصبية استمراريةً الحقل البصري في معمارية الدماغ الفيزيائية. رسم خارطة الشبكية بدقة على السقف البصري يتعين تحقيقه من خلال قدرة محاور خلايا الشبكية العقدية على عمل مشابك في مواضع محددة على طول محوري السقف البصري، المحور الأمامي

وهكذا وجد سبىرى فى نفسه الجرأة لىفترض وجود تدرجات جزئية تقوم بالربط عبر الشبكية وعبر السقف البصرى، فمثلاً: قد يوجد فى الشبكية تدرج جزئى والذي يرتبط بجزء آخر ىشكل تدرجاً فى السقف البصرى. قد ىتكون تدرج من لجىن، فى حىن ىتكون تدرج آخر من مستقبل لهذا اللجىن. قد تخلق هذه العملية خريطة منتظمة على طول أحد المحاور. كى ىغضى حقل الرؤية بكامله، اقترح سبىرى بالتالى وجود اثنين من هذه التدرجات «الذى ىمتد أحدهما عبر الآخر ىتقاطع محورىهما بزواية شبه عمودية». من شأن هذين التدرجىن أن ىدمغا كل عصبون من عصبونات السقف البصرى بخطى الطول والعرض الملائمین فى نوع من الشفرة الكىمىائية. الخلايا العقدية الشبكية الواقعة فى إحداثيات محددة على سطح الشبكية من شأنها أن تتعرف خلايا شریكة من السقف البصرى فى الإحداثيات التى لىدها القىم الكىمىائية الموافقة، كانت هذه فرضية «الألفة الكىمىائية» التى افترضها سبىرى.

أما وأن مفهوم سبىرى عن الألفة الكىمىائية قد حل محل مفهوم الصدى الذى أتى به فاىس، كان لزاماً أن تصمد أمام التحدىات الاختبارية. واحد من أول الأشياء التى وجب اختبارها فى الفرضية الجديدة كان سؤال إذا ما كانت الخلايا العقدية الشبكية، شأنها فى ذلك شأن العصبونات الحركية، تُحدد من الولادة أم أنها كانت تكتسب هویاتها الخاصة من خلال تفاعلاتها الأصلية مع شركائها فى السقف البصرى. كانت تجارب سبىرى كلها قد أجريت على المحاور العصبية المعاد تولیدها، الأمر الذى عنى أنه كان من الممكن أن تكون محاور الخلايا العقدية الشبكية تتبع فحسب مساراتها القديمة. فى مستهل ثمانىينات القرن العشرىن، كانت تجارب تدویر برعم العىن، التى تدور فىها العىن المستقبلية قبل أن تبزغ المحاور العصبية بكثیر، قد أظهرت أن الحیوانات البالغة التى انتهت إلیها الأجنة التى أجريت علیها هذه التجارب كانت أیضاً ترى العالم مقلوباً رأساً على عقب وأماماً إلى وراء من خلال هذه العىن. تماماً كما هو الحال فى العصبونات الحركية، تبین أن الخلايا العقدية الشبكية هى الأخرى كان مقیضاً لها أن تجد شركاءها المشبكیین الملائمین قبل أن

تبدأ بإرسال محاورها العصبية بوقت كثير.

صمدت فرضية الألفة الكيميائية أمام التحدي المخبري الأول هذا، لكن كان ثمة تفسير آخر معقول يشرح كيفية اتصال الشبكية طوبوغرافيا مع السقف البصري دونما حاجة للجوء إلى فكرة الألفة الكيميائية. استندت هذه الفكرة إلى الترتيب الذي بموجبه تدخل المحاور العصبية إلى المنطقة الهدف. تخيل السقف البصري قاعة احتفالات مليئة بالمعجبين التواقين. المقاعد غير مخصصة، لكن المرشدين يوجهون أول الواصلين إلى المقاعد الأولى، ومن بعدهم إلى الصفوف التي تليها وهكذا دواليك.

تصل المحاور العصبية الخاصة بالخلايا العقدية الشبكية إلى السقف البصري على نحو منظم بالفعل، من الناحية الظهرية إلى البطنية. وعليه، يمكن لتوقيت الوصول وليس للألفة الكيميائية أن يؤسس نظريًا الصلة الطوبوغرافية الأولية. ولكن لم تفلح التجارب التي اعتمدت تغيير ترتيب الوصول في تشويش رسم الخرائط الطوبوغرافية (الخاصة بسطح الشبكية). صمدت فرضية الألفة الكيميائية أمام تحدٍّ آخر. بتراكم التجارب التي فُتت البدائل الأخرى للفرضية، صار علماء البيولوجيا الجزيئية ينظرون إلى فرضية الألفة الكيميائية بما يكفي من الجدية كي يشرعوا في البحث عن الجزيئات المسؤولة.

تدرجات الإف والإفريينات

على الرغم من أن عديدًا من المختبرات اعتمدت عديدًا من الاستراتيجيات للعثور على جزيئات الألفة الكيميائية، فإنه لم يحصل خرقٌ مهم (في هذا المجال) قبل عام 1987، أي بعد 35 سنة من إتيان سبيري بفرضية الألفة الكيميائية، وذلك على يد فردريك بونهوفر وزملائه في معهد ماكس بلانك في توبنغن في ألمانيا. قاموا بتطوير طريقة زراعة نسيجية تميزت بتقديم الخيار لمحاور الخلايا العقدية الشبكية أن تنمو على أغشية قطعة دون القطعة الأخرى من قطعتين تعودان للسقف البصري. لتحقيق هذا، قاموا باستئصال السقف البصري الخاص بجنين دجاجة وقطعوه إلى ثلاثة أثلاث: أمامي وأوسط وخلفي.

قاموا بعزل الأغشية من هذه القطع واستخدموا جهازًا للتحكم بتدفق تيارات السوائل التي لا يتجاوز عرضها بضعة ميكرونات بغية عمل سجادات صغيرة مخططة من هذه الأغشية. أخيرًا تم وضع محاور خلايا عقدية شبكية من مناطق مختلفة من العين على هذه السجادات الغشائية المايكرووية المخططة، كي يراقب بونهوفر وزملاؤه الخيارات التي ستقوم بها محاور الخلايا العقدية الشبكية (الرسم 6.1). الخيار الأكثر وضوحًا كانت قد اتخذته المحاور العصبية المنبثقة من الجزء الصدغي من الشبكية (القسم الأبعد عن الأنف). عادةً ما ترسل الخلايا العقدية الشبكية الصدغية محاورها إلى الجانب الأمامي من السقف البصري، ومن بين سجادات الأغشية المخططة فإنها تفضل على نحوٍ طارٍ أن تنمو على أغشية السقف البصري الأمامي أكثر من نموها على أغشية السقف البصري الخلفي.

الإغراء كمن في التفكير أن أغشية السقف البصري الأمامي كانت أكثر جاذبية لهذه المحاور العصبية من الأغشية الخلفية. لكن بونهوفر وزملاءه وجدوا أن المحاور المنبثقة من الجزء الصدغي من الشبكية لم تكن تنجذب على نحوٍ خاص إلى الأغشية الأمامية. بدلًا من ذلك كانت تتحاشى بروتينات معينة كانت حاضرة في الأغشية الخلفية. عندما أزيلت هذه البروتينات المنفرة فقد نمت المحاور العصبية بصورة جيدة متكافئة على كلٍّ من الأغشية الأمامية والخلفية. عندئذٍ لجأ بونهوفر وفريقه إلى الكيمياء الحيوية الجزيئية بغية تعرف الجزيء المنفر، فوجدوا أنه يشكل في السقف البصري تدرجًا منتظمًا يبلغ أشد درجاته في قطب السقف البصري الخلفي.

تحفظ خريطة ثنائية البعد للعالم المرئي. الإفيرين الذي اكتشفه مخبرا بونهوفر وفلاناغان كان يفعل فعله على طول محور واحد فقط: المحور الممتد من الأمام إلى الخلف. إذا كان سبيري مصيبا فينبغي أن يكون ثمة أيضا تدرج ثانٍ من الألفة الكيميائية على طول المحور المتعامد. لم يمر وقت طويل بعد اكتشاف الإفيرين (الذي أصبح الآن يدعى «إفرين - 1A») حتى اكتشفت إفرينات أخرى، كانت متوافقة مع مستقبلات إف متعددة.

واحد من هذه الأزواج، وهو إفرين - بي ومستقبله تبين أنه يقدم التدرج العمودي وفق المحور الممتد من الوسط إلى الجانب في السقف البصري. تتوافق هذه الطوبوغرافية المستندة إلى التدرجات المتعامدة للإفرينات والإفات التي توجه المحاور العصبية الشبكية إلى مواضعها الطوبوغرافية الملائمة في السقف البصري توافقا صارخا مع فرضية الانجذاب الكيميائي لسبيري كما صاغها بصورتها الأصلية قبل عقود. أصبح الآن بالفعل معروفا أن مختلف الإفرينات ومستقبلات الإف تنخرط في تشكيل أنماط الاتصالية المنظمة بين العديد من مناطق الجهاز العصبي الأخرى. فالإفرينات، على سبيل المثال، مسؤولة على نحو كبير عن أنماط الاتصال الطوبوغرافي التي تخلق خرائط لسطح الجسم في مسارات الدماغ الحسية الجسدية. ترسم مناطق الدماغ الناشئ نفسها بأنماط من هذه اللجينات ومستقبلاتها بتنسيقات متدرجة تبادليا من شأنها أن تنبئ بأنماط الاتصالية الشبكية بين هذه المناطق.

على النقيض من الشبكية، تنتظم العصبونات الحسية في الأذن وفقا لتواتر الصوت. قوقعة الأذن هي المكافئ السمعي لشبكية العين من حيث أنها المحطة الأولى للجهاز العصبي لالتقاط الأصوات، وهي تنتظم في طوبوغرافية لطبقات الصوت، فالطبقات المرتفعة تتموضع في قاعدة القوقعة والطبقات المنخفضة في رأسها. تساعد الإفرينات والإفات على حفظ طوبوغرافية حدة الصوت هذه في بعض مناطق الدماغ.

تتعامل مناطق أخرى من الدماغ المؤخر مع جوانب أخرى من الصوت. فبعضها

تحسب الفارق الزمني لوصول الصوت بين كلتا الأذنين، فإذا وصل الصوت إلى أذنك اليمنى قبل وصوله بقليل إلى اليسرى، فستلتفت إلى يمينك كي ترى مصدر الصوت. مناطق مؤخر الدماغ السمعية التي تحسب هذه الفروقات يكون لديها المعلومات اللازمة لتشكيل خريطة للفضاء السمعي من اليمين إلى اليسار. تقوم مناطق أخرى من الدماغ المؤخر بحساب إذا ما كان الصوت يأتي من الأعلى أم من الأسفل. ترسل هذه العصبونات بعدئذ مخرجاتها إلى الدماغ الأوسط، حيث تشكل خريطة عن الفضاء السمعي. مرة أخرى تكون الإفريينات والمستقبلات الإفية الخاصة بها منخرطة في تشكيل خرائط الفضاء هذه المتأصلة في الدماغ.

التصاق الخلايا

تكون الخرائط الطوبوغرافية شائعة في أنماط الاتصال بين مناطق الدماغ، وتدرجات الإفريينات والإفات هي وسيلة جيدة لضمان رسم الخرائط البدئية المناسبة. إلا أن مناطق أخرى من الجهاز العصبي تستخدم استراتيجيات مختلفة. فالعضلات على سبيل المثال لا تكون منظمة بأي طريقة طوبوغرافية بسيطة في المرحلة اليرقية لدى ذبابة الفواكه، عندما لا تكون أكثر من يرقية بيضاء صغيرة تشق طريقها آكلة ما أمامها من ثمرة الموز التي تحتويها.

كل فلكة من الحشرة لديها 30 عضلة مختلفة على كل جانب من جسمها، وكل فلكة من جسمها تكون معصوبة بعصب فلكي يحتوي المحاور العصبية المنبثقة من 30 عصبوناً حركياً. لدى تقاطع العضلات بعضها مع بعض بزوايا مختلفة لا يكون ثمة رسم خرائط واضح لموقع العصبون بالنسبة للارتباط العضلي الذي يمكن تعيينه ببساطة من خلال التدرج البسيط لجزيء مثل الإفرين. كيف يتأتى للعصبونات الحركية أن تجد العضلات الصحيحة في ظل غياب مثل هذه الطوبوغرافيا؟

قد يبدو الأمر ببساطة مسألة ملائمة 30 مع 30، لكن عدد الاحتمالات، من الناحية النظرية، التي يمكن من خلالها ارتباط 30 عصبوناً مع 30 عضلة هو عدد فلكي (30 عاملي - أي أكثر من 1032)، ومن شأن كل من هذه الاحتمالات أن يضمن أن يحصل كل عصبون حركي على عضلة واحدة فقط وكل عضلة على عصبونها

الحركي الخاص. ومع ذلك فثمة طريقة واحدة صحيحة فقط. كيف يتأتى لهذا النظام أن يصيب الربط المثالي بين العصبون الحركي الصحيح والعضلة الصحيحة؟

يبدو أن الجواب لهذه المعضلة التوافقية هو حلٌ توافقيٌ يستند على توافقاتٍ مختلفةٍ من جزيئات التوجيه والتعرف المتنوعة وبكميات متباينة. قد تكون عوامل التوجيه نابذةً أو جاذبةً وهي ذات دورٍ جوهريٍّ في جلب محاور العصبونات الحركية إلى جوار أهدافها المزمعة. يوسِّم التعارف بين المحور العصبي والهدف من خلال توليفةٍ من جزيئات اللصق الخلوي (CAMS) من النوع نفسه الموصوف بأنه يلعب دورًا في توجيه المحور العصبي (انظر الفصل الخامس). بالتوليفات الصحيحة وإشارات التوجيه وبعض جزيئات CAMS المقتصرة على المطابق/الولعة بالنظير يمكن ربط العصبون الحركي بالخلية العضلية.

قوة استخدام توليفات المواءمة والربط الخاصة بالـ CAMS المقتصرة على المطابق بوصفها محركًا للنوعية المشبكية هي قوةٌ مذهلة. خذ في عين الاعتبار المنعكس الداغصي البسيط، وهو المنعكس الذي يجعل قدمك تركزل عندما ينقر الطبيب بمطرقة مطاطية صغيرة على الوتر الذي يقع مباشرةً أسفل داغصة الركبة. هذا يمسح عضلات الفخذ رباعية الرؤوس على نحوٍ عابر. استجابةً لذلك تتقلص العضلات رباعية الرؤوس، ما يؤدي إلى الحركة الركلية المنعكسة. تأمل كيف ينشأ هذا المنعكس. كل عضلة رباعية رؤوس تعصبها مجموعة من العصبونات الحركية في النخاع الشوكي.

وكذلك الأمر يكون لكل عضلة مجموعتها الخاصة من العصبونات الحسية التي تستقبل الإحساس بالتمطيط وترسل محاورها العصبية إلى النخاع الشوكي. كل من العصبونات التي تحس بالتمطيط والعصبونات الحركية الخاصة بكل عضلة تعبر عن توليفات متشابهة من الـ CAMS الولعة بالنظير، الأمر الذي يمكّن المحاور العصبية الحسية الخاصة بأي عضلة من أن تجد تغصنات العصبونات الحركية الممتدة إلى تلك العضلة من بين الازدحام الهائل من نهايات المحاور العصبية والتغصنات في النخاع الشوكي الناشئ.

عندما ترسل العصبونات الحساسة للتمطط إشارات على طول محاورها وصولاً إلى النخاع الشوكي، فستفعل العصبونات الحركية التي تعصب العضلة نفسها. هذا هو مقدار الدقة الفائقة التي تتخلق معها المشابك العصبية. إذا تمططت العضلة قليلاً، فستستجيب المستقبلات قليلاً مفعلةً العصبونات الحركية بما لا يزيد عما هو مطلوب لتقليص العضلة حتى تعود إلى طولها المزمع. يمكننا هذا المنعكس البسيط من الوقوف بأعين مغمضة ومن تعديل وضعياتنا أثناء ذلك على نحو تلقائي عندما نتعرض لدفعة أو نُحْمَل شيئاً ثقيلاً.

نوعية الاتصالية المشبكية لا تقتصر فقط على ارتباط العصبونات بشركائها المشبكيين المزمعين، لأنَّ المشابك تنتظم في مستوى تحت خلوي يأخذ في عين الاعتبار التشريح الوظيفي للعصبونات. فعلى سبيل المثال: تنحو الجوانب القصية من التغصنات (الأبعد عن جسم خلية العصبون) لأنَّ تُعصب بمحاور استثنائية في حين تنحو الجوانب الأدنى من التغصنات (الأقرب إلى جسم الخلية) لأنَّ تعصب بعصبونات تثبيطية. أن يكون الكبح في قاعدة التغصن هو ترتيب جيد لمنع الإشارات الاستثنائية الناشئة في الأجزاء القصية من التغصنات من أن تصل إلى جسم الخلية. يقوم أحد أنماط العصبونات الكبحية باستغلال التشريح الأساسي للعصبون بطريقة دراماتيكية تتجلى بجعل مشابكه مباشرةً على منشأ المحور العصبي مباشرةً.

المحاور العصبية المشار إليها هي تلك الخاصة بعصبونات المخيخ العملاقة والمعروفة باسم خلايا بوركيني أما العصبونات الكبحية المحلية فتعرف باسم الخلايا الشبيهة بالسلة. الجزء الأولي من المحور العصبي هو المكان الأكثر مناسبةً لكبح المُخرج من العصبون. تصنع خلايا بوركيني نوعاً خاصاً من CAM الذي يوافق CAM تصنعه الخلايا الشبيهة بالسلة. تقوم خلايا بوركيني بعددٍ بتركيز هذا CAM بحيث يتمتع القسم الأولي من محاورها بأعلى تركيز منه. تستخدم طرفيات الخلايا الشبيهة بالسلة هذا CAM لتنزلق إلى الموقع (المطلوب) في خلايا بوركيني عندما تبدأ بصنع المشابك في ذات الموقع.

المنطق الكامن وراء بناء صنف من خلال نظام يعتمد على الالتصاق المتبادل

من خلال التعبير عن توليفات من CAMS المقتصرة على المطابق لديه القدرة على السماح لطرفيات المحور العصبي بأن تخلق مجموعة غايّة في الانتقائية من الاتصالات المشبكية بين الشركاء المتوافقين على نحو مثالي، وحتى بين أجزاء من هؤلاء الشركاء.

صنع المشابك العصبية

يكون المشبك العصبي الناضج عبارة عن بنية وظيفية تتكون من ثلاثة أجزاء خلوية أساسية: الجزء السابق للمشبك من طرفية المحور العصبي، والجزء التالي للمشبك من الخلية الهدف، والخلية الدبقية التي عادةً ما تلف جزءاً منها حول المشبك العصبي. يتم معظم العمل في أدمغتنا عن طريق المشابك العصبية الكيميائية التي قد تكون استثنائية أو تثبيطية. في المشبك الكيميائي يكون العنصر السابق للمشبك معبأً بحويصلات دائرية كروية. كل حويصلة من هذه الحويصلات تحتوي على الآلاف من جزيئات الناقل العصبي.

أما العنصر التالي للمشبك العصبي فيكشف غشاءً معبأً بمستقبلات جزيئات الناقل العصبي هذه. عندما يصل التدفع العصبي إلى العنصر السابق للمشبك العصبي، تتحد الحويصلات المليئة بجزيئات الناقل العصبي بالغشاء السابق للمشبك وتحرر مخزوناتنا من الناقل العصبي باتجاه الشق المشبكي (أي المسافة الصغيرة بين العنصر ما قبل المشبكي والعنصر ما بعد المشبكي). تنتشر جزيئات الناقل العصبي المحررة عبر الشق المشبكي وتتحد مع مستقبلات الناقل العصبي المتوضعة على أغشية الخلايا ما بعد المشبكية. استجابةً لهذا الاتحاد، تفتح القنوات المرتبطة مع هذه المستقبلات في الغشاء ما بعد المشبكي. إذا فتح الناقل العصبي القنوات المنتقية للصوديوم أو الكالسيوم، فعادةً ما تكون النتيجة استثنائية، أم إذا أدى الناقل العصبي إلى فتح قنوات البوتاسيوم أو الكلوريد في الخلية ما بعد المشبكية، فستكون النتيجة تثبيطية في العادة.

يكون الناقل العصبي لمعظم مشابك الدماغ الاستثنائية هو الغلوتامات، المشتق من الحمض الأميني المعروف بالغلوتامين. الناقل العصبي التثبيطي الأكثر توافراً في

الدماغ هو حمض الغاما - أمينوبوتيريك (المعروف أيضاً باسم GABA) وهو أيضاً مشتق استقلابي من الغلوتامين. يوجد على أية حال عديد من النواقل العصبية. الدوبامين هو ناقل عصبي يلعب دوراً في أنظمة المكافأة الدماغية ويقترب بدء باركينسون. السيروتونين ناقل عصبي ذو علاقة بالشهية والنوم، وهو مرتبط أيضاً بالاضطرابات العاطفية، كالاكتئاب الذي يُعالج في بعض الأحيان على نحو ناجح من خلال الأدوية التي تعمل على مستويات السيروتونين. الأسيتيلكولين هو الناقل العصبي الذي تستخدمه كل العصبونات الحركية لدى الفقاريات بغية تحفيز الخلايا العظمية، ومرض انحلال العضلات المعروف بمياسثينيا غرافيس هو مرض مناعي ذاتي تهاجم فيه الأجسام المضادة مستقبلات الأسيتيلكولين، وهلم جرا.

تشكيل المشابك العصبية هو عملية عديدة الخطوات، وتشتمل على عديد من المكونات. في الجانب السابق للمشبك يجب تجميع الآلية الجزيئية الخاصة بصنع الحويصلات، وتعبئتها، وتحرير محتواها عند الطلب، وإعادة تدويرها وتعبئتها. أما في الجانب التالي للمشبك فينبغي رص المستقبلات معاً في سقالة تبقئهم في مكانهم. بين العناصر السابقة والتالية للمشبك يجب تطويق الصديع المشبكي بحيث لا يتبدد الناقل العصبي الذي يطرح فيه أسرع من اللزوم. عندما تلتقي طرفية محور عصبي نامي بالشريك المشبكي الملائم، تمضي الأمور قدماً بسرعة كما أظهرت الدراسات على النسيج المزروع. يبدأ تشكيل المشبك العصبي ما إن يتصل محور العصبون الحركي بالخلية العظمية فتلتصق الخليتان كل من خلال CAMs الخاصة بها. لا تكاد بضع دقائق تمضي بعد تشكيل الاتصال حتى يصبح الارتباط قوياً إلى درجة لا يمكن معها رفع الخلية العظمية من السطح الدبق لصحفة بتري دون أن يرتفع معها المحور العصبي النامي من العصبون الحركي، منفصلاً عن الصحفة.

لا يكون ثمة وظيفة (عصبية) تُذكر لدى بداية الاتصال، فالمشابك لا تكون قد بدأت بالعمل الفعال بعد. بنضوج المشبك يصبح نقل الإشارات أقوى بكثير وأكثر موثوقية. البروتينات التي تُستجلب بعد ذلك إلى مواقع الاتصال هي CAMs الخاصة بالمشبك، الأجزاء خارج الخلية الخاصة بهذه الجزيئات، في كل من الجانبين السابق والتالي للمشبك، يرتبط أحدهما بالآخر على نحو وثيق، الأمر الذي يمعن في

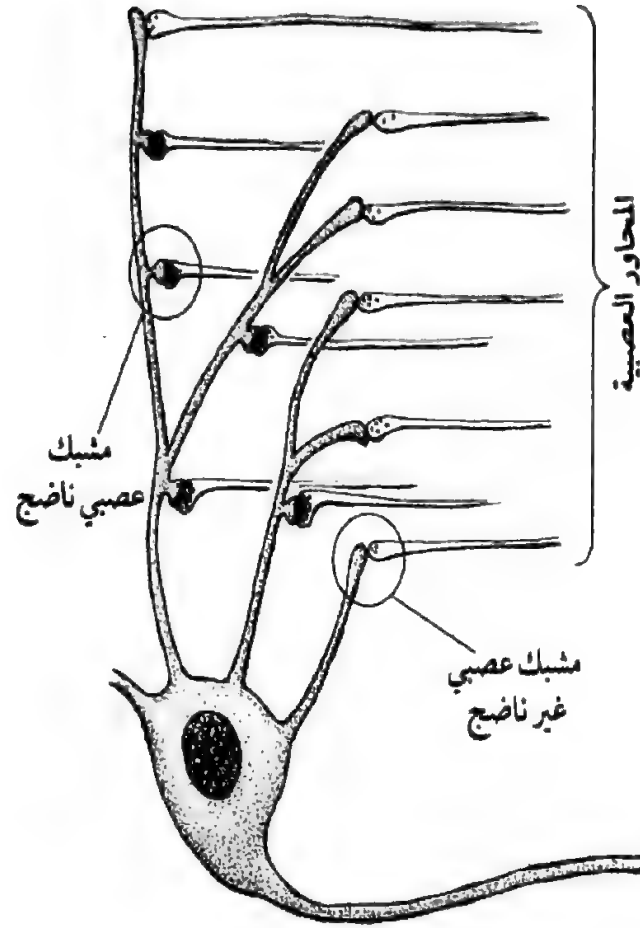
تقريب أغشية الخليتين المستقلتين في موضع المشبك العصبي المستقبلي.

أما الأجزاء داخل الخلية من الـ CAMS الخاصة بالمشبك فتتفاعل مع البروتينات التي تبدأ بتجميع الآلية الجزيئية التي تجعل المشبك تعمل. بمضي بناء المشبك، يضمن عديد من العوامل التي تلعب دور إشارات التواصل المتبادلة ما بين المشاركين الرئيسيين أن تبنى كل المكونات الأساسية للمشبك الناضج على نحو سليم. يتضمن بناء علاقة مشبكية متبادلة جميلة محادثة ثنائية الاتجاه بين الشريكين السابق والتالي للمشبك. فعلى سبيل المثال: تقوم النهايات المشبكية بإطلاق جزيئات تحفز إنتاج مستقبلات الناقل العصبي على الأغشية ما بعد المشبكية الواقعة مباشرة أمام جهة الإطلاق ما قبل المشبكية. واحد من أوائل هذه الجزيئات يدعى «أغرين» بسبب قدرته على تجميع (في الإنكليزية aggregate: المترجم) مستقبلات الأسيتيلكولين على الخلايا العظلية التي تقع مباشرة قبالة النهاية ما قبل المشبكية. اكتشف منذ ذلك الحين فصاعداً عديد من الجزيئات في الجهاز العصبي التي تنخرط في بناء المشبك العصبية. بعضها يسير في الاتجاه المعاكس (من الجهة ما بعد المشبكية إلى ما قبلها) محفزاً نمو الآلية ما قبل المشبكية التي تقع مباشرة قبالة الموضع ما بعد المشبكي.

في عام 1974، شرع جايمس فاوغن وزملاؤه في مركز سيتي أوف هوب الطبي الوطني في كاليفورنيا بدراسة تشكيل المشبك في الحبال الشوكية لأجنة الفئران. تأملوا من خلال المجهر الإلكتروني في آلاف الصور عالية الدقة تقصياً للمشبك في مختلف مراحل نموها. ما رآه فاوغن وزملاؤه في الصور كان أن المشبك الجديدة غالباً ما كانت تتشكل على نهايات التغصنات. في الحقيقة، قد وُجِدَت معظم المشابك العصبية في المراحل الأولى من النمو الجنيني على هذه الطرفيات النامية، لكن بمرور الوقت، انزاح معظم المشابك إلى محاور التغصنات. بواسطة هذه الصور الثابتة استطاع فاوغن أن يتصور تسلسلاً ديناميكياً حيوياً. في بادئ الأمر تتشكل المشابك الجديدة على نهايات التغصنات المتشجرة. بنضوج هذه المشابك، تصبح أكثر استقراراً، الأمر الذي يساعد على دفع التغصنات قدماً. باستمرار عملية نمو التغصنات وعملها لمشابك جديدة عند نهاياتها، تترك خلفها سلسلة من المشابك

ولذا يكون الإتمام الناجح للخطوات الأولى لبناء المشابك حاسماً للبناء المميز للتغصنات. إذا عرقلت الطفرات في البروتينات البانية للمشبك تشكّل المشابك فلن تتشكّل المشابك على نحو صحيح وبالتبعية لن تستمر تغصنات العصبونات بالنمو الصحيح. أظهر التصوير البطيء أن التغصنات ونهايات المحاور العصبية تكون غايةً في الديناميكية أثناء نموها. فهي في حالة مستمرة من مدّ الغصينات الصغيرة وسحبها. التغصنات التي تشرع في عمل مشابك جديدة تتمتع بفرصة أفضل لأن تستقر، في حين غالباً ما تُسحب التغصنات التي تفشل في العثور على شركاء قبل مشبكين، عادةً خلال دقائق. هذا يشير إلى منافسة محتملة بين الغصينات الصغيرة التي تعثر على شريك مشبكي فتنجوا وتلك التي تفشل في العثور على شريك فتُسحب.

أظهرت دراسات حديثة أجريت على مخيخ أجنة الفئران في مخبر ليو في جامعة ستانفورد أن ثمة بالفعل عنصر منافسة في هذه العملية. لدى فأر المختبر نوعان من خلايا بوركينبي في مخيخاتها. أحدها كان لديه بروتينات وظيفتها صنع المشبك، والنوع الثاني لم يكن لديه مثل هذه البروتينات. دراماتيكية كانت النتيجة. إذ لم تكن تغصنات خلايا بوركينبي التي لم تفلح في عمل المشابك قصيرةً وثنائيةً فحسب، بل أيضاً كانت التغصنات المنبثقة من الخلايا التي استطاعت أن تعمل مشابك قد نمت على نحو أكبر بكثير من المعتاد، كما لو أنها تستولي على المشابك التي كانت لتعمل مع جاراتها.



الرسم 6.2 شجرة العصبون الفتى التغصنية أثناء طور النضوج. تنحو المشابك لأن تتشكل على نهايات التغصنات النامية، فتدفع بهذه التغصنات إلى الاستقرار وتفسح لها المجال لأن تواصل النمو أو التغصن من مكان تشكل المشابك. تنضج المشابك على طول محور التغصنات الممتدة.

انخراط خلايا الدبق العصبي

اشتملت الأفكار والبحوث الأولية عن عمل المشابك على خليتين فحسب، وهما الخليتان ما قبل المشبك وما بعده، إلا أن هذه الأفكار قد أغنتها الاكتشافات الحديثة التي أظهرت كيف أن الخلايا الدبقية أيضًا تلعب أدوارًا حاسمة في تشكيل المشبك العصبي. أظهر بن بارس وزملاؤه في جامعة ستانفورد أنه إذا تم ازدراع العصبونات بغياب الخلايا الدبقية، فسيتشكل عدد أقل بكثير من المشابك العصبية، وتلك المشابك القليلة التي تشكلت ستبقى غير ناضجة ولن تؤدي عملها بشكل جيد. تواظب الخلايا الدبقية على تشكيل المشابك وإفراز العوامل التي تحفز نموها.

استخدم بارس وزملاؤه طرائق مبتكرة للتعرف على بضعة من هذه العوامل. لدى غياب واحد من هذه العوامل المشتقة من الخلايا الدبقية والذي يدعى «الثرومبوسبوندين» (المعروف أكثر لدوره في النظام الوعائي)، يبدو أن المشابك تتشكل على نحو اعتيادي وتتخذ مظهرًا تشريحيًا عاديًا عند النظر إليها من خلال المجهر الإلكتروني، إلا أنها تبقى غير فاعلة، لأن الثرمبوسبوندين ضروري لإدخال مستقبلات الناقل العصبي في غشاء الخلية ما بعد المشبكية.

أظهر بارس - كذلك - الأمر أن الخلايا الدبقية لمشاركات فاعلات في العمليات المرضية التي تشكل أساس ألزهايمر إضافةً لأمراض عصبية تنكسية أخرى. عبر مسيرته المهنية الالافتة، أحرز بارس عديدًا من الاكتشافات التي أظهرت علو شأن الخلايا الدبقية بوصفها مكونات فاعلة في نمو الدماغ وتدهوره. لم يكن شخصية بارزة فحسب في إظهار أدوار الخلايا الدبقية في جوانب عديدة من جوانب النمو العصبي، بل كان أيضًا ذا أهمية خاصة في منحى آخر. فقد كان أول عالم متحول جنسيًا يُنتخب في الأكاديمية الأمريكية الوطنية للعلوم في عام 2013. تتكلم مذكراته، *السيرة الذاتية لعالم متحول جنسيًا*، بالتفصيل عن قصة حياته الخارجة عن المألوف. وُلد فتاة اسمها باربارا بارس (وتحت هذا الاسم نشر مؤلفاته وأبحاثه في بداية مسيرته المهنية)، وكان مولغا بالرياضيات والعلوم منذ سنٍ باكرة. عندما كانت طالبةً في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا في سبعينات القرن العشرين، قامت بارس بحل معضلة رياضية كانت قد حيرت بقية الصف، لكنه كان مجداً أبتّر، إذ اتهم البروفيسور بارس بالغش قائلًا إنه لا بدّ أن «صديقًا» كان من قام بالحل. تحولت بارس إلى ذكر في عام 1997 بينما كانت عضو كلية في جامعة ستانفورد، وعندئذ تجلّى له كم كان يُعامل بإجحاف وتحيز طوال مسيرته السابقة. تفاجأ أن أُتيح له لأول مرة في حياته أن يكمل جملةً «دون أن يقاطع من قبل رجل». في عام 2008 أصبح رئيس قسم بيولوجيا الأعصاب في جامعة ستانفورد واستمرّ في هذا المنصب حتى وفاته المبكرة في عام 2017.

جديرٌ أن نتأمل لبرهة كيف أن التواصل العصبي بمعنى الاستثنائية الكهربائية والنقل المشبكي لا يكون له علاقةٌ تُذكر بتشكيل الدماغ إلى أن تتشكل المشابك

العصبية في الدماغ الناشئ. تكون العصبونات بأعدادها المهولة قد وُلدت، وتمايزت إلى الآلاف من أنواع الخلايا المختلفة، وشقت محاورها العصبية طريقها عبر الدماغ إلى أن وجدت أهدافها، وأرسلت تفصناتها في الأماكن الصحيحة من تضريرية الدماغ، ووجدت شركاءها ما بعد المشبكيين، وبدأت بتشكيل المشابك معها. يتضح هذا الاستنتاج أيضًا من خلال ما يجري على الحيوانات المخبرية من التجارب التي تظهر أن الدماغ ينمو بشكل مفاجئ في اعتياديته عندما يُخمد النشاط العصبي في فترة النمو.

حتى أدمغة الأطفال الرضع الذين يعانون من طفرات تؤثر في النشاط العصبي تبدو أقرب للشكل الطبيعي، ولو أنَّ هؤلاء الأطفال يكونون معرضين لخطر الصرع أو حتى الموت. قد يبدو من المحير أنَّ كثيرًا من الدماغ يمكن أن يبنى بواسطة آليات نمائية لا علاقة لها نهائيًا بنظام الاتصال الأساسي الذي يستخدمه الدماغ لأداء وظيفته. لكن إذا تفكّر المرء بهذا السؤال فما عساه يكون البديل؟ يشكّل تأسيس المشابك العصبية منعطفًا فارقًا في نمو الدماغ. يمكن للعصبونات الآن أن تشرع بالاتصال فيما بينها، الأمر الذي يبدأ مرحلة جديدةً بالكامل من نمو الدماغ. إلى أن تحلّ هذه المرحلة، يكون بناء الدماغ مسألة تشييد. لكن ما إن تؤسس المشابك العصبية، كما سنرى قريبًا، حتى ينزاح التوازن باتجاه الهدم.

اجتياز عتبة النجاح

الذي يتنافس فيه عديد من العصبونات الفتية كي تعمل مشابك فعالة، في حين تنتحر تلك التي تفشل في ذلك.

موت العصبونات

يكون عدد العصبونات في الدماغ البشري في حالة تناقص أساساً عندما نولد، لأن عديداً من العصبونات تموت بينما تتولد قلةٌ منها. في القشرة الدماغية، تكون الخسارة أعظمية خلال السنوات الأولى من الحياة، لكن في مناطق أخرى عديدة من الدماغ تكون الخسارة قد حصلت أساساً قبل الولادة. تقريباً نصف الخلايا التي تولدت أثناء الحمل تبقى حية بعد مرحلة الطفولة، ولو أن نسبة العصبونات التي بقت حية إلى العصبونات التي ماتت تتفاوت على نحو كبير بين مختلف أنواع العصبونات.

ما الداعي أصلاً لبناء الدماغ بهذه الطريقة؟ لم لا يُعَمَل أساساً العدد الصحيح من كل نوع من أنواع العصبونات؟ هل يُعَمَل أن يبني مهندس حاسوباً من خلال بذل غاية الجهد في وضع عديد مهولٍ من المعالجات المايكرووية ووصلها بالشكل الصحيح، كي يلقي بنصفها بعد ذلك خارج الحاسوب؟!

تبدو كيفية بناء الأدمغة أشبه بالعملية التي كان يستخدمها مايكل أنجلو ليظهر داوود مخبأً داخل كتلة الرخام، إذ كان يزيل من خلال النحت كل الحجر غير الضروري. أو لعلّ بناء الدماغ شبيهة بكتابة كتاب، إذ يستحضر الكاتب فيضاً من الكلمات، لا يفلح معظمه في أن يكون جزءاً من النسخة النهائية. أو قد يكون أشبه بالكيفية التي يبني من خلالها مدرب هوكي فريقه من اللاعبين الذين يجزّب أداؤهم في مختلف المواقع. لكن لا يوجد أي مهندس أو نحّات أو كاتب أو مدرب من أجل أن يختار أي العصبونات هي تلك التي تجتاز التحديات والعقبات المرتبطة بنمو الدماغ. العصبونات تختار نفسها كي تكون جزءاً من تشكيلة فريق الدماغ من خلال منافسات

تكون الفيصل بين العصبونات الفاعلة والميتة.

موت الخلية ليس مجرد ملمحاً من ملامح الجهاز العصبي، بل هو سمةٌ تسمُ نمؤ كل أعضائنا. هو إجراء تشغيلٍ قياسي لبناء البنى البيولوجية. موت الخلايا يشكل أصابعنا من خلال إزالة التشبيك الذي يصل فيما بينها في بادئ الأمر، هو يزيل الخلايا التي تصل الجفن العلوي بالسفلي، الأمر الذي يسمح لنا بفتح أعيننا، وهو ينحت جهازنا المناعي وعظامنا وأحشاءنا وقلوبنا وأدمغتنا.

يحدث موث الخلايا في الأجهزة العصبية لكل الحيوانات التي تمت دراستها. حتى الدودة المسودة من الفصيلة سي، *الريداء الرشيقية*، التي تتكون من 959 خلية فحسب، تنتج 1090 خليةً أثناء نموها مثلما لاحظ سيدني برينر وجون سلستون وروبرت هورفيتز أثناء دراستهم لسلاسل الخلايا في هذه المتعضيات. رأوا أن خلايا بعينها كان مقيضاً لها أن تموت (131 من الخلايا إذا توخينا الدقة)، عديد منها في الجهاز العصبي. معظم هذه الخلايا 1311 تموت بعد ولادتها بفترة وجيزة. فهي مبرمجة على أن تموت وهي يافعة! موت العصبونات هو أيضاً جزء من تحول الأجهزة العصبية الخاصة بالحشرات مثل العثات (الطائرة) والفراشات، حيث لا يعود ثمة وظيفة في مراحل الطيران لعدد من العصبونات التي كانت تتمتع بوظائف مهمة في المراحل اليرقية.

الضفادع أيضاً تختبر تحولاً جذرياً. عندما تكون شراغيف، يكون لديها ذنب تستخدمه في السباحة إضافةً إلى نوع من العصبون الحسي، الذي يدعى «خلية روهون بيرد»، في الحبل الشوكي، والذي يلعب دوراً في استهلال السباحة. تموت عصبونات روهون بيرد بامتصاص الذنب (إلى الجسم) ويبدأ الحيوان بالاعتياد على استخدام أرجله. يكون التحول في الحشرات والضفادع مدفوعاً بالهرمونات، وما يدفع إلى موت هذه العصبونات هو ارتفاع مستويات الهرمونات التحويلية في هذه الأوقات الحرجة. صحيح أن البشر ليس لديهم فترة تحول كذلك الخاصة بالحشرات والضفادع، إلا أننا نتغير جسمانياً ودماعياً بالقدر نفسه من الدراماتيكية من خلال نمونا.

قد يجادل المرء دون أن يجافي المنطق بأن من الحكمة البدء بمواد أكثر من اللازم عند الشروع في بناء منزل، وذلك تحسباً لتلف أية مادة أو اكتشاف أن بعضاً منها ليس بالتنوعية المطلوبة. وقد يتعين على المرء أن يشيد بنى مؤقتة، كالسقالات، التي يُتخلص منها فيما بعد. هذا هو الحال مع الجهاز العصبي. ثمة عصبونات مبكرة عابرة تتوضع فوق القشرة الدماغية (على سبيل المثال العصبونات التي تفرز الريلين، انظر الفصل الثالث)، وأخرى تتموضع تحت القشرة أثناء تجميعها، وتؤمن هذه العصبونات الباكورة صلات العابرة بين الخلايا في مختلف طبقات القشرة الدماغية إلى أن تنضج عصبونات هذه الطبقات بما فيه الكفاية كي تؤسس صلاتها الخاصة.

كما يُتخلص من السقالات عندما تنتهي الحاجة إليها، تُزال هذه الخلايا ما إن تبني القشرة الدماغية. لكن موت الخلايا في الدماغ بوصفه نتيجةً لمثل هذه الأحداث المبرمج تسلسلها سلفاً لا يشكل أكثر من كسرة ضئيلة من الموت الشائع للعصبونات. معظم ميتات العصبونات هي، كما سنرى، نتيجة للتنافس المحموم.

موت الخلية ومواءمة/مزاوجة النظم

أول تبصر في الكيفية التي يتأتى من خلالها للدماغ ومناطقه المختلفة أن يكون لديها العدد المناسب من العصبونات كان من نصيب فيكتور هامبرغر وريتزا ليفي - مونتايشيني. كان هامبرغر طالباً لدى هانز سبيمان، المشهور لاكتشافه الحث العصبي، أي الحث على توليد الخلايا العصبية، (انظر الفصل الأول). ما أراد هامبرغر اكتشافه كان لم تتمتع العضلات الأكبر بعصبونات حركية للتحكم أكثر مما هو الحال لدى العضلات الصغيرة. لم يكد يبدأ في عمل التجارب على أجنة الدجاج ليتحرى بشأن الآليات الكامنة خلف هذه المزاوجة التناسبية حتى خسر عمله في جامعة فرايبورغ، لأنه يهودي. هاجر إلى الولايات المتحدة حيث عرض عليه منصب في جامعة شيكاغو.

بدأ هامبرغر بعمل التجارب التي كان قد شرع بها في ألمانيا. قام بعمليات مايكرووية على أجنة الدجاج. فتح البيض وأزال واحداً من براعم الأجنة الطرفية، ثم أغلق البيض من جديد. نظر هامبرغر إلى الحبال الشوكية للدجاجات وحيدة

الرجل أو الجناح التي فقسست من هذا البيض، فوجد أن العصبونات الحركية على جانب الرجل المفقودة أو الجناح المفقود من الحبل الشوكي قد نقص عددها على نحو دراماتيكي. اقترح هامبرغر فكرة أن إزالة البرعم الطرفي قد تكون قد أزلت الإشارة الحثية التي تحفز تكاثر العصبونات الحركية.

في الوقت ذاته تقريباً الذي كان يكتشف فيه هامبرغر هذه الظاهرة في شيكاغو، كان ثمة عالمة في تورين، إيطاليا، اسمها ريتا ليفي - مونتاليتشي مهتمة أيضاً في المقاربات التجريبية لفهم النمو العصبي. وكما حدث مع هامبرغر، فقد أزيحت بالقوة من منصبها في الجامعة لأنها يهودية. كانت ليفي - مونتاليتشي شغوفة بعملها إلى درجت أنها تابعت تجاربها في غرفة نومها في منزل العائلة في تورين. افترضت ليفي - مونتاليتشي عندما قرأت أوراق هامبرغر (البحثية). هي لم تؤكد فحسب نتائج هامبرغر المتعلقة باستئصال الطرف، بل إن مراقباتها الدقيقة للحبل الشوكي طوال فترة النمو ذات الصلة قادت إلى الاستنتاج أن النقص في عدد العصبونات الحركية في جانب الطرف المبتور من نخاع الشوكي كان نتيجة لموت الخلايا.

عندما انتهت الحرب، قرأ هامبرغر أوراق ليفي - مونتاليتشي ودعاها لعمل زمالة بحث في مختبره الجديد في جامعة واشنطن في سانت لويس كي يتمكنوا سوياً من استكشاف مفهوم الموت العصبي ومزاوجة النظم على نحو أعمق. ليس من السهل رؤية موت الخلية، لأنه يحدث بسرعة هائلة. نحن نعلم الآن أن العصبونات ما إن تموت، حتى تبدأ الخلايا الأخرى بابتلاعها ولذا عادةً ما تزول خلال دقائق دون أن تترك أثراً. وهكذا قامت ليفي - مونتاليتشي بعد العدد الإجمالي للعصبونات الحركية الحية في كل مرحلة من مراحل نمو الدجاجة الاعتيادي. اعترافاً هامبرغر بالذهول والحماس لرؤية أن العصبونات الحركية في نخاع الدجاج الشوكي تولد كلها بمرور اليوم الخامس من حضانة البيض، لكن بعد ذلك ينخفض عددها على مدار الأيام الخمسة التالية.

يشير الموت الطبيعي للعصبونات الحركية حتى في أجنة الدجاج الطبيعية، مدموجاً مع حقيقة أن البقاء يبدو معتمداً على الهدف إلى الكيفية التي ينتقي من

خلالها الجهاز العصبي الناشئ فريقه من العصبونات الحركية. لا يوجد في أي عضلة ما يكفي من الخلايا العظمية لأن تستقبل أكثر من قرابة نصف العصبونات الحركية القادمة، ولذا تتنافس العصبونات الحركية على البقاء. اختبر هامبرغر وزملاؤه هذه الفرضية من خلال زرع برعم طرفي إضافي في أجنة دجاج. فقست هذه الدجاجات بثلاث أرجل، رجلان في جانب وفي الجانب الآخر رجل واحدة. جانب النخاع الشبكي ذو الرجل الواحدة كان لديه العدد الاعتيادي من العصبونات الحركية، لكن الجانب ذا الرجل الإضافية كان لديه عدد أكبر بكثير من هذه العصبونات، ليس لأن أي عدد إضافي من العصبونات تم توليدها، بل لأن عدد من مات منها كان أقل.

أشارت هذه التجارب إلى أنه سعي لمزاوجة جمهرة العصبونات الحركية مع العضلات التي تعصبها هذه العصبونات، يتم أولاً توليد عدد مهول من العصبونات الحركية، بعدئذ يُبرى هذا الفائض إبقاء للعدد المناسب. إذا كان ثمة خلايا عضلية أكثر لتشكيل مشابك معها، فسينجوا عدد أكبر من العصبونات. يمكن لهذه التأثيرات أن ترشح عبر الجهاز العصبي الناشئ فتتنظم أعداد مختلف أنواع العصبونات. على سبيل المثال: قد يؤثر عدد العصبونات الحركية الناجية على عدد العصبونات التي ستكون لهذه العصبونات شركاء ما قبل مشبكيين. هذا العمل المبكر الذي قام به هامبرغر وليفي - مونتاليتشي على مواءمة النظم من خلال موت الخلايا قد عززه عديد من الدراسات الأحدث التي وجدت آثار مشابهة في مناطق أخرى من الجهاز العصبي. بقاء العصبونات المرتهن بالهدف هو سمة تسم كل أوجه التطور الدماغي تقريباً.

العوامل التغذوية العصبية

تساءل هامبرغر وليفي - مونتاليتشي ما الشيء الذي يمكن الخلايا العظمية من إبقاء العصبونات الحركية على قيد الحياة. أخذوا في عين الاعتبار إمكانية وجود عامل بقاء تقوم الخلايا الهدف بإطعامه للعصبونات التي تعصبها. فقد نظروا، على سبيل المثال، في احتمال أن يكون ثمة مؤونة محدودة من عامل النجاة هذا، بحيث يكفي لتغذية نصف العصبونات العاصبة فقط. لكن هل يوجد حقاً شيء مثل عامل

البقاء هذا؟ إحدى الطرائق التي يبحث من خلالها علماء بيولوجيا الخلية عن العوامل تكون من خلال فحص عدة خطوط خلوية لتحديد إذا ما كان أي منها يفرز العامل الذي يبحثون عنه.

وهكذا فقد تم حقن عدة خطوط خلوية في البرعم الطرفي لأجنة الدجاج. واحد من هذه الخطوط، وهو خط الورم اللحمي الخبيث البشري، كان لديه أثر عميق بحق على العصبونات الحسية. فقد أوقف موتها الخلوي بحيث بقيت على قيد الحياة كل العصبونات الحسية التي قد تولدت، كما حفز النمو الهائل لهذه العصبونات. كان يتمتع بما يعرف في بيولوجيا الخلية بالآثر «التغذوي أو الغذائي» (تروفك باليونانية). سمي هامبرغر وليفي - مونتاليتشي المكونّ الفعّال بـ«عامل نمو العصب» (NGF). الاستخلاص النهائي للـ NGF، وهو أول عامل تغذوي عصبي تم اكتشافه، تم من خلال التعاون ما بين ليفي - مونتاليتشي وعالم الكيمياء الحيوية ستانلي كوهين الذي كان أيضًا في جامعة واشنطن. ولعملهما هذا فقد مُنح جائزة نوبل للطب في عام 1986. يعتقد عديدون أن فيكتور هامبرغر كان يستحق حصة من الجائزة.

ما إن اكتُشف الـ NGF، حتى أُجري عليه عديد من التجارب والاختبارات. هو ببتيد (أي امتداد قصير من الأحماض الأمينية)، وهو ضروري لبقاء العصبونات الحسية وعصبونات الجهاز العصبي الودي. إذا وضعت هذه العصبونات في صفحة بتري دون NGF فسرعان ما ستموت. مستقبلات الـ NGF توجد على طرفيات محاور العصبونات المعتمدة على الـ NGF. عندما يُحرّر الـ NGF من الخلايا الهدف، يرتبط بهذه المستقبلات. والمستقبلات التي ارتبطت بالـ NGF تُستدمج إذ تُنقل من طرفية المحور العصبي رجوعًا إلى جسم الخلية، حيث تنقل رسالتها الجوهرية إلى جسم الخلية. «البقاء والنمو» إذا وصل ما يكفي من هذه الرسائل فستنجو الخلية وتنمو. إذا لم يكن ثمة ما يكفي من المستقبلات الفاعلة فسيُسحب العصبون محوره العصبي ويموت.

واحدة من أكبر المفاجآت التي صدمت الباحثين الأوائل في الـ NGF كان أنه ليس

لديه أي أثر كان - هكذا كان يبدو - على بقاء العصبونات الحركية، على الرغم من أن أعدادها تتأثر بالطريقة نفسها التي تتأثر بها العصبونات الحسية إزاء إزالة برعم طرفي أو إزالته. ألهم هذا الباحثين البحث عن عوامل تغذوية عصبية أخرى، وبالفعل وجدوا. على الرغم من أن كل عامل تغذية عصبية يفعل فعله في مجموعات محددة من العصبونات، فإن عديداً من أنواع العصبونات تعتمد على أكثر من عامل تغذية عصبية. فعلى سبيل المثال: تعتمد الخلايا العقدية الشبكية على ثلاثة عوامل تغذية عصبية في تنظيم بقائها وتحديد ملامح نمو محاورها أو تفصاتها. تعتمد العصبونات الحركية على توليفة مما لا يقل عن عاملي تغذية عصبية غير NFG، وأحد هذه العوامل على الأقل لم يتم التعرف عليه بعد.

قدرة العوامل التغذوية العصبية على إبقاء العصبونات حية وعلى تحفيز نموها يجعلها مرشحين من الدرجة الأولى لعلاج طائفة من الأمراض التنكسية العصبية إضافة لإصابات الدماغ والنخاع الشوكي. الأبحاث الطبية التي تجرى على عوامل التغذية العصبية على أشدها، وقد أحرز بالفعل تقدم كبير في فهمنا لكيفية عملها. لكن ترجمة هذه الأبحاث إلى علاج فعال للناس ما يزال دونها تحديات وعقبات، ومرئ ذلك في أغلبه هو الحائل الدموي الدماغي، الذي يمنع البروتينات والببتيدات، مثل NFG، المحقونة في مجرى الدم من الوصول إلى الخلايا الدماغية التي تحتاجها.

الموت الخلوي المبرمج

العصبونات التي تُحرم من عامل التغذية العصبية لا تموت ميتة لطيفة، بل تعتمد للانتحار الخلوي من خلال هضم بروتيناتها الخاصة ومضغ الحمض النووي الخاص بها، وهي الظاهرة المعروفة في بيولوجيا الخلية بـ«الاستماتة أو الموت الخلوي المبرمج» (والكلمة الإنكليزية مأخوذة من اليونانية ومعناها الاطراح). الاستماتة هي عملية فاعلة تتطلب من الخلية أن تصنع ومن ثم تشغل الآلية التي من ستلتهم الخلية.

بحث روبرت هورفيتز وزملاؤه عن طافرات الموت الخلوي في الدودة المسودة،

الريداء الرشيق، فوجدوها كما وجدوا بعض الطافرات التي عاشت فيها كل الخلايا 1311 بدل أن تموت مثلما كانت مبرمجة على ذلك خلال فترة قصيرة من تولدها. عديد من هذه الخلايا 1311 هي شقيقات الخلايا التي أصبحت عصبونات وظيفية، وإذا ظلت حية كما هو الحال لدى طافرات الموت الخلوي، فستصبح عصبونات «موتى أحياء». تشارك بعض هذه العصبونات (الموتى الأحياء) ذات المصير العصبوني الخاص بشقيقاتها، والبعض الآخر تنمو بشكل غير سوي فتعمل اتصالات شبكية غريبة ذات عواقب سلبية على الوظيفة العصبية. إذا منع الموت الخلوي في ذبابة الفاكهة فستبدأ يرقاتها بالتلوي في الوقت المتوقع لذلك، لكن معظمها لا يبقى حيًا حتى مرحلة التفقيس.

تُظهر الجينات المعيبة في هذه الطافرات الآلية التي تطلق شرارة الموت الخلوي المبرمج. بالفعل فإن البروتينات المعمولة من قبل جينات «الموت الخلوي هذه» تفعل مسار موت خلوي يمكن تشبيهه استعارة بفعل إطلاق النار من مسدس. يطلق الضغط على الزناد مطرقة مقرونة إلى نابض مضغوط فتصيب عقب القذيفة، ما يسبب انفجار البارود. تكون بروتينات الموت الخلوي مرتبة بالتسلسل بحيث يفعل أولها ثانيها، وثانيها ثالثها، وهكذا دواليك. إن الخطوة الأخيرة، المتمثلة بتفعيل الأنزيمات الهاضمة، هي الخطوة التفجيرية التي تجهز على الخلية على نحو لا رجوع عنه. عندئذ يصبح السؤال: ما الشيء الذي يدفع بالخلية لسحب الزناد الذي يقود إلى موتها المحتوم؟

أدرك مارتين راف، العالم في مختبر إم آر سي لعلم الأحياء الجزيئي في لندن، الصلة بين توفر العوامل التغذوية العصبية والموت الخلوي المبرمج. في الجهاز العصبي الخاص بالفقاريات يكون الموت الخلوي المبرمج نتيجة لعدم الحصول على ما يكفي من عوامل التغذية العصبية. اقترح راف أن كل عصبون ناشئ يكون على شفا الموت الخلوي المبرمج، كما لو كان يشهر مسدسًا باتجاه رأسه وأصبعه على أهبة الاستعداد للضغط على الزناد إذا لم يتلق ما يكفي من عوامل التغذية العصبية. إذا فُعل من قبل برنامج متجذر في السلالة أم من خلال التجويع، فمسار الموت الخلوي هو هو في الديدان السلوكية كما في البشر. إذ يستخدم المكونات الجزيئية

ذاتها - منتجات جين مسار الموت الخلوي - لآليات الإطلاق.

يكون الموت الخلوي المبرمج في صميم أمراض التنكس العصبي، حيث يتفعل مسار الموت الخلوي. وهو كذلك الأمر في قلب عديد من السرطانات، كسرطان الغدد اللمفاوية، حيث لا يتفعل مسار الموت الخلوي فلا تموت بالتالي الخلايا الشاذة عندما ينبغي لها ذلك. يمكن لعدة ظروف أن تُطلق الموت الخلوي المبرمج، مثل نقص عوامل التغذية العصبية، والخلايا تستخدم آليات أمان متنوعة لتحمي نفسها من الإطلاق العرضي للزناد. ومن هنا يمكن أن يفهم المرء الآفاق العلاجية الواسعة التي من شأنه أن يفتحها فهم الموت الخلوي المبرمج والتحكم به.

لكن، لأن الموت الخلوي قديم تطوريًا ويتجلى تقريبًا بالطريقة نفسها في كل خلايا الحيوانات، فسيؤدي الدواء الذي يغلق مسار الموت الخلوي ولعله ينقذ بعض الخلايا إلى إتاحة المجال لخلايا أخرى كي تتكاثر أكثر من اللازم، في حين قد يؤدي تفعيل المسار إلى المساعدة على قتل الخلايا السرطانية، لكنه سيقتل أيضًا خلايا أخرى أساسية للبقاء. ما تزال الأبحاث والمحاولات السريرية مستمرة وفق مختلف المقاربات السريرية والدوائية للتحكم بمسارات الموت الخلوي.

النشاط والموت

المعركة على عوامل التغذية العصبية هي واحدة من عديد من المعارك التي يتعين على العصبون الفوز بها كي يبقى حيًا. كما ينبغي للعصبونات تشكيل مشابك خرج مع خلاياها المستهدفة، ينبغي لها أيضًا أن تكون قد عملت مشابك بنجاح مع الخلايا التي تعصبها. بعض من التجارب التي أجرتها ريتا ليفي - مونتالييتشي في مختبر غرفة نومها في أربعينات القرن العشرين، قبل أن تمضي للعمل مع فيكتور هامبرغر، كانت قد أظهرت أن الأذن كانت ضرورية لبقاء العصبونات التي تستلم صلات مباشرة من العصب السمعي. أظهرت تجارب لاحقة على مختلف المناطق الدماغية أن استقبال دخل مشبكي هو أيضًا جوهري لبقاء عديد من أنواع العصبونات. لكن في هذه الحالة، فعادةً ما يكون ما تقدمه الخلايا ما قبل المشبكية هو نشاط كهربائي بسيط وليس عامل تغذية عصبية. تمامًا كما يمكن للتحفيز الكهربائي الاصطناعي

للعضلات أن يمنع ضمور العضلات، يمكن للتحفيز الكهربائي الصناعي للعصبونات من خلال الأقطاب الكهربائية المزروعة أن يكون له آثار إنقاذية وحمائية على العصبونات التي كانت قد حُرمت مخبريًا من الدخل. أظهر التحفيز الكهربائي المباشر كذلك الأمر نجاحًا كبيرًا في معالجة مرضى داء باركينسون، وآثارًا إيجابية من جراء هذا التحفيز كانت قد شوهدت لدى مرضى الألزهايمر وغيره من الاختلالات العقلية.

يبرز التوازن الدقيق والرائع بين التنشيط والتثبيط ضرورة استخدام التحفيز بغية تنظيم بقاء العصبونات. تقريبًا كل العصبونات في الدماغ تتلقى مدخلات تنشيطية وتثبيطية، والتوازن يجب أن يُحفظ بحيث لا يكون الدماغ أنشط أو أهدأ من اللازم. التناسب الصحيح بين العصبونات التنشيطية والكبحية جوهري لهذا التوازن. يُعتقد أنَّ اللاتوازن المرضي بين التنشيط والتثبيط أثناء نمو الدماغ لدى البشر هو السبب الكامن وراء عدة أشكال من الصرع واضطرابات طيف التوحد.

خلال النمو الطبيعي، تهاجر عديد من العصبونات التثبيطية إلى القشرة الدماغية. يعتمد بقاء هذه العصبونات على استقبالها الدخل التنشيطي الفعال من العصبونات القشر دماغية الأخرى. يخلق هذا على أية حال حلقة تغذية راجعة لأن هذه العصبونات التثبيطية تكبح العصبونات التي تنشطها، وهي العصبونات التي تعتمد على نشاطها كي تبقى على قيد الحياة. وهكذا يحدّ تخفيض النشاط التحفيزي بقاء العصبونات التثبيطية، فالكمية الإجمالية للنشاط القشري تنخفض إلى أن تصل العتبة التي لا يتبقى معها سوى الحد الكافي من النشاط للحفاظ على العصبونات التثبيطية المتبقية التي من شأن موتها في هذه المرحلة أن يؤدي إلى ارتداد الاستثارة. آلية التغذية الراجعة هذه الشبيهة بمنظم الحرارة، والتي تحدد بداية مستوى النشاط العصبي العام في القشرة الدماغية، تعمل ثانيةً على أساس الانتحار الخلوي المصحح ذاتيًا. تلك العصبونات الكبحية التي لا تتلقى ما يكفي من الاستثارة ترتكب الموت الخلوي المبرمج.

بعد فترة الانتحار الخلوي الكبير، تبدو الخلايا التي نجت - تلك التي لم تُستبعد واختيرت لتنضم إلى فريق الدماغ - أنها أصبحت أقل اعتمادًا على الصلات

المشبكة. إذا عدنا لبحث ريتا ليفي - مونتالتشيني المبكر عن إزالة الأذن الناشئة، يظهر لنا أن موت العصبونات السمعية في دماغ أجنة الدجاج الناشئة يحدث في قرابة اليوم العاشر من النمو (قرابة منتصف المدة التي تقضيها في البيضة)، عندما تكون العصبونات في طور التعصيب من قبل العصب السمعي. لكن إذا تمت إزالة الأذن بعد بضعة أيام، فلن تموت العصبونات. ثمة إذا فترة فاصلة. هي الفترة التي تكتشف فيها العصبونات أنها تلقت ما يكفي من الصلات الفعالة وحافظت عليها وينبغي لها أن تظل حية. لعل الجهاز العصبي ما إن يخلص نفسه من كل العصبونات غير الضرورية، حتى يبذل غاية الجهد للمحافظة على كل العصبونات الباقية، إذ أنها لا تستعاد أبدًا.

الولادة هي بداية فترة النمو الدماغي التي تثير اهتمام معظم الناس، إلا أنها تحدث قرابة نهاية قصتنا التي تتبع عصبونات الدماغ من أولى مناشئها المتمثلة بمجموعة في الفعيدة الجنينية قدرها ألف خلية جذعية عصبية أو نحو ذلك. رأياناها كيف تتكاثر وتصبح ما لا حصر له من مختلف أنواع الوحدات المعالجة للمعلومات التي تستوطن الدماغ. شاهدنا في هذا الفصل مرحلة النمو الدماغي التي يُستبعد فيها عديد من العصبونات. بعض العصبونات تكون قد أدت دورها وما عاد ثمة حاجة إليها، لكن معظم الميئات العصبية يبدو أنها تحدث لأن العصبونات يتحتم عليها أن تتنافس على حق البقاء كي تصبح أعضاء مدى الحياة في فريق الدماغ. العصبونات التي لا تفلح في تحقيق الرصيد المطلوب تستبعد نفسها من خلال الموت الخلوي المبرمج، أي من خلال عملية هضم الذات الأشبه بالانتحار. معظم العصبونات التي تجتاز مرحلة الاستبعاد تبقى مدى الحياة، لكن ليس مراد القول إن مجرد اجتياز عصبون لمرحلة الاصطفاء يعني أن نموه قد اكتمل، ففي المستوى المشبكي يكون الدماغ فائق الترابط. ومرحلة كبيرة من التشذيب والصقل والتحسين تكون على وشك البدء.

فترة الضبط والإحكام والتحسين

التي تستخدم فيها أنماط متزامنة من النشاط الكهربائي لضبط الشبكات المشبكية في الدماغ وإحكامها خلال فترات حرجة من حياة ما قبل الولادة وما بعدها.

تقليم الدماغ وتشذيبه

على الرغم من أن عدد العصبونات في الدماغ ينقص لدى الولادة، فإن عدد المشابك يزداد. في المستوى المجهرى، يمكن للمرء أن يشاهد كيف تنمو وشائج للتغصنات والمحاور العصبية فتتشابك فيما بينها مألوفة أية فراغات بالمشابك الجديدة. تظل الأعداد المشبكية آخذة في الازدياد في القشرة الدماغية لدى الإنسان حتى سن الرابعة تقريباً. لكن عندئذ يبدأ عدد المشابك بالتناقص. بتوقف المحاور والتغصنات العصبية عن النمو، يُعمل عدد أقل من المشابك العصبية، ويُستبعد عديد من المشابك الموجودة بين العصبونات. هذا يشذّب المخطط الترابطي للدماغ بدرجة كبيرة. هذه هي فترة النمو العصبي التي يعمل فيها الدماغ تعديلات كبيرة في داراته ويبدأ بمعايرة نفسه وتولييفها تولىفاً دقيقاً.

بعمل المشابك، يبدأ الدماغ بإطلاق السيالات العصبية، وهي العملية التي تظهر أن عملية ربط الدماغ بعضه ببعض كانت ناجحة إلى حد كبير. قد يندفع المرء للقول إن العملية كانت «أنجح من اللازم». إذ أن معظم الخلايا الهدف لديها دخل مشبكي أكثر مما يبدو أنها تحتاج. فخذ في عين الاعتبار المشابك بين العصبونات الحركية والخلايا العضلية على سبيل المثال. في أجسامنا فيما بعد المرحلة الجنينة يكون كل ليف عضلي معصوباً بعصبون حركي واحد.

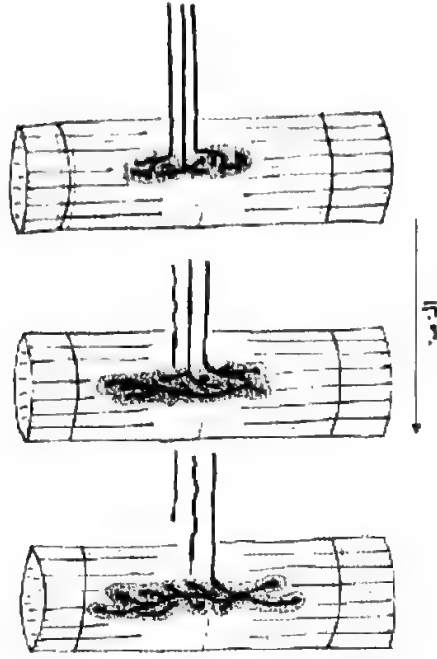
لكن في بادئ الأمر يكون كل ليف عضلي متعدد التعصيب (أي قد يصل عدد العصبونات الحركية التي يعمل معها مشابك إلى خمسة عصبونات). كيف يحقق التشذيب والتقليم في هذه الحالة؟ واحد من أكثر سموم الأفاعي فتكاً، والمعروف باسم ألفا - بنغاروتوكسين، والذي يُستخلص من قرطاط تايوان كثيرة الخطوط،

ساعد في الإجابة عن هذا السؤال. إذا عضتك القرطاط كثيرة الخطوط، فستحققك بالسم الذي سيجد طريقه إلى الصديع المشبكي بين عصبوناتك الحركية وخلايا العضلية. حيث يلتصق بشكل وثيق بمستقبلات الأسيتيل كولين، فيجعلها عمياء إزاء الأسيتيل كولين الذي تحرره عصبوناتك الحركية. لا تعود العضلات (بما في ذلك عضلات حجابك الحاجز) تستجيب للتحفيز العصبي، تحاول أن تتحرك، أن تتنفس، لكنك لا تستطيع.

من الأسئلة المفتاحية التي راودت الباحثين في علم الأعصاب النمائي كان سؤال إذا ما كان سد الانتقال المشبكي لديه أية أثر على تشكيل المشابك. قدم زعاف ألفا - بنغاروتوكسين طريقة لطرح هذا السؤال بخصوص المشابك بين العصبونات الحركية والخلايا العضلية. في التجارب المبكرة، أعطي السم لأجنة الدجاج خلال فترة تشذيب المشابك. بعدئذ تمت المقارنة ما بين المشابك التي بين العصبونات الحركية والخلايا العضلية في الأجنة التي شلت وبين تلك الخاصة بأجنة طبيعية. بدت تشريحية المشابك التي تشكلت طبيعياً، حتى في المستوى الذي لا يمكن رؤيته إلا من خلال المجهر الإلكتروني. لكن أظهرت الدراسات الفيزيولوجية والتشريحية للعضلات التي نمت في ظل وجود الألفا - بنغاروتوكسين أن الألياف العضلية ظلت متعددة التعصيب. تشير مثل هذه الدراسات إلى أن الوظيفة المشبكية تلعب دوراً أساسياً في الاستبعاد المشبكي.

كيف يستبعد النشاط المشبكي كل العصبونات الحركية إلا واحداً من كل ليف عضلي؟ يبدو أن القاعدة هي: «أبقى على أكثرها فاعلية». بالفعل، فقد أظهرت التجارب على الخلايا العضلية الإفرادية التي كانت معصبة من قبل عصبونين حركيين أن تفعيل أحد المحاور العصبية يقوي مشابكه على حساب مشابك المحور العصبي غير المفعّل. يكافئ المشبك الأكثر نشاطاً وفاعلية في كل مرة يثير فيها استجابة في العضلة، فينمو ويتصدر، في حين يبدو أن العضلة تعاقب أية مشابك عصبية لم تساهم في تنشيطها. من خلال هذه الطريقة، تُزال المشابك الأضعف على نحو فعال، الأمر الذي يترك طرفية محور عصبون حركي واحدة على كل خلية عضلية (الشكل 8.1). ما تزال الطبائع الجزيئية لإشارات المكافأة والمعاقبة هذه غير

كحال الخلايا العضلية، يتلقى عديد من العصبونات في الدماغ عديداً من المشابك العصبية من عدد أكبر من اللازم من الخلايا ما قبل المشبكية في بادئ الأمر. يقال عن الدماغ في هذه المرحلة إنه في حالة «فيض اتصالية». العصبونات الدماغية، شأنها في ذلك شأن الخلايا العضلية، تمرّ عبر مرحلة من الاستبعاد المشبكي المقاد من قبل أنماط النشاط التي تساعد على استبعاد تلك المشابك العصبية التي لا تعمل بمثل فاعلية المشابك الأخرى. بالنسبة للخلية ما قبل المشبك أو الخلية ما بعده، غالباً ما قد يؤدي الاستبعاد المشبكي إلى خسارة فرع كامل من المحور أو التغصن العصبي. هذا يدعى «التقليم»، في استعارة من فن البستنة. تُحفظ الأغصان التي شكلت المشابك العصبية الأكثر فاعلية، في حين تقلم الأغصان الأضعف التي تخسر معاركها بواسطة الخلايا الدبقية، التي تبتلعها. في آخر المطاف، غالباً ما ينتهي كل محور عصبي بمساحة مشبكية أعلى من التي كانت لديه في البداية، لكن يصبح تركيزه منصّباً على عدد أقل من التغصنات ما بعد المشبكية. تخضع الآليات الجزيئية الكامنة وراء الاستبعاد المشبكي لدراسات حثيثة وقد يكون لها تداعيات على مرض آلزهايمر وغيره من أمراض التنكس العصبي التي تكون فيها خسارة المشابك العصبية مشكلة أساسية.



الرسم 8.1: الاستبعاد المشبكي في نقاط زمنية ثلاث. تشكل ثلاثة عصبونات حركية في بادئ الأمر مشابك مع ليف عضلي (أعلى الرسم). الليف العضلي هو البنية الأسطوانية الكبيرة، والمحاور العصبية المنبثقة من العصبونات الحركية الثلاثة تنحدر نزولاً في العضلة، وتتسامك حيث تشكل المشابك العصبية في المنطقة المرقطة من العضلة. في الصورة الوسطى، يُستبعد الاتصال المشبكي المعمول من قبل أحد هذه المحاور (في أقصى اليسار)، وفي أدنى الشكل يُستبعد الاتصال المشبكي المعمول من قبل عصبون حركي ثانٍ (في الوسط)، ما يترك الليف العضلي معصوباً فقط بالمحور العصبي الذي في أقصى اليمين (الصورة التي في الأسفل).

فترات حرجة

مُنح دايفيد هوبل وتورستن ويزل جائزة نوبل في الطب في عام 1981 بسبب اكتشافاتهما الرائعة عن القشرة البصرية. في إطار عملهما في جامعة جونز هوبكينز بدايةً وبعدها في هارفرد، اكتشفا كيفية التي تستجيب من خلالها العصبونات الإفرادية الخاصة بالقشرة البصرية للمحفزات. واحد من أولى اكتشافاتهما المثيرة كان أن معظم عصبونات القشرة البصرية في الثدييات التي تنظر فيها العينين إلى الأمام، كحالتنا نحن، هي عصبونات ثنائية العينية، أي أنها تستجيب للمنبهات البصرية التي تقدم من العينين، إحداها أو كلاهما. إلا أن المحاور العصبية التي

تأتي إلى القشرة ليست ثنائية العينية. هي أحادية العينية، يطلق كل محور عصبي قادم المحفزات استجابة لإشارة بصرية تقدم من عين بعينها، ونشاطه هذا لا يتأثر بالدخل الآتي للعين الأخرى. مدفوعان باهتمامها بالكيفية التي تؤثر من خلالها التجربة المرئية في القشرة البصرية، قام هوبل وويزل بتجربة بسيطة جدًا لكن ذات آثار ونتائج بعيدة المدى. قاما بإغلاق العين اليمنى، من خلال خياطة الأجفان، لدى القطط الصغيرة إثر ولادتها، وبعد ذلك بثلاثة أشهر أو أكثر، قاما بإزالة القطب كي تصبح كلتا العينين مفتوحتين بالكامل.

بعد ذلك بسنة أو أكثر، أي بعد أن أصبحت القطط ناضجة بالكامل، قام هوبل وويزل بتسجيل نشاط عصبونات إفرادية في القشرة البصرية للحيوانات التي عُرضت لفترة الحرمان البصري الأحادي العين القصيرة هذه. كانت النتائج صادمة. لم تستجب معظم العصبونات في القشرة البصرية إلا لمنبهات الإبصار القادمة من خلال العين اليسرى. بالفعل كانت معظم العصبونات في القطط المعرضة لفترة الحرمان البصري مسيطرًا عليها من قبل العين اليسرى. وضع هوبل وويزل قطعة على العين اليسرى لإحدى القطط الراشدة تلك، لمعرفة إذا ما كان بإمكانها أن تسير بالاعتماد على عينها اليمنى التي حُرمت من النظر. كانت القطعة أشبه بالعمياء حينما اعتمدت على عينها اليمنى فقط، إذ أخذت ترتطم بالجدران وتقع من على المصطبات.

في تباين صارخ مع آثار الحرمان المبكر، لم يحمل الحرمان بعد البلوغ آثارًا دراماتيكية على القشرة البصرية. قام هوبل وويزل بإغلاق أجفان العين اليمنى للقطط البالغة لعام أو أكثر دون أن تحدث تغيرات معتبرة في القشرة. ما إن فُتحت العين مجددًا حتى تلقت القشرة البصرية الإشارة، إذ كانت العصبونات في القشرة البصرية على القدر نفسه من الاستجابة وثنائية العينية كما في السابق، والإبصار من خلال العين المحرومة كان طبيعيًا. كي يكون للحرمان أثر معتبر في القشرة البصرية الخاصة بالقطعة، لا بد له من أن يحدث خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة، وهي الفترة الجوهريّة لنمو القشرة البصرية.

وجد هوبل وويزل أيضًا أن معظم العصبونات في القشرة البصرية لدى القطط

تكون منذ لحظة الولادة ثنائية العينية ومستجيبة للمنبهات المرئية التي تقدم من أي من العينين. هذا ما ألع إليهم بفكرة مفادها أنه خلال هذه الفترة الحرجة تُفقد الاتصالات من العين المحرومة في القشرة البصرية في حين تبقى وتتسع تلك التي تخدم العين المفتوحة. خلصوا إلى أن العيب الفيزيولوجي في القطيقات المحرومة مثل تعطلًا في الاتصالات التي كانت حاضرة عند الولادة.

هل لدينا نحن البشر مثل هذه الفترة الحرجة لنمو القشرة البصرية؟ أجل لدينا. في الواقع فإن ما ألهم عمل هوبل وويزل على الحرمان البصري كان المشاهدات السريرية أن الأطفال الذين يعانون من إعتام خلقي لعدسة العين يمكن أن يعانون من قصورات إبصارية حتى لو تم استرداد النظر خلال فترة الرشد. على نحو مشابه، غالبًا ما يطور الأطفال الذين لا يستطيعون التركيز جيدًا من خلال عين واحدة، ما يُعرف بـ«العين الكسولة»، وهي عين لا تساهم كثيرًا في الرؤية. يمكن أحيانًا معالجة العين الكسولة ببساطة من خلال ارتداء عدسات مصححة. العلاج المبكر هو الأفضل، على أن لا يتأخر تقديم العلاج بعد سن الثامنة، عندما يكون قد فات الأوان، إذ تصبح القشرة البصرية مسيطرًا عليها بشكل مستديم من قبل العين غير الكسولة.

هل ثمة فترات حرجة أو حساسة لحواس الأخرى أو وظائف أخرى للدماغ؟ الجوابان مرة أخرى هما نعم ونعم، إذ يبدو أن ثمة فترات حرجة لكل أنواع الوظائف الإدراكية في الحيوانات والبشر. مثال رائع عن الفترات الحساسة هو التحديد الدقيق لمصدر الصوت عند طائر البومة البيضاء. نحن نعلم أن البومة البيضاء تستطيع أن تحدد مكان فرائسها، كفئران الحقل، حتى في الظلام الدامس، وذلك من خلال تتبع أصواتها. في تجارب شبيهة بتجربة الحرمان البصري، قام إريك كنودسن في جامعة ستانفورد بسد أذن واحدة من أذني صغار البومة البيضاء. أدى هذا إلى جعل طيور البومة البيضاء ترتكب أخطاء في تحديد مصادر الأصوات في الظلام.

لكن، وفي غضون أيام بسيطة، تعذّل تمثيل الفضاء الصوتي في الدماغ، فاستعادت طيور البوم قدرتها على الانقضاء بدقة في الظلام. إذا نُزعت السداة قبل أن بلوغ الشهرين من العمر، فسيستطيع البوم أن يتكيف بسرعة، أما إذا نُزعت السداة بعد

بلوغ البوم الشهرين، يصبح الشفاء متطاولاً بشكل كبير.

أشهر مثال عن الفترات الحرجة كان على يدي واحد من مؤسسي علم السلوك، وهو كونراد لورنز (1903 - 1989). رصد لورنز المشاهدة الملفتة المتمثلة بأن صغار الإوز الرمادي، في غضون سابيع من تفقيسها، تشكل روابط مستقرة مع أول غرض يرونه يتحرك هذا ما يعرف بالدمغ. ما إن تنقضي فترة الدمغ، حتى يصبح تفضيل الحافز المدموغ قوياً، ففراخ الإوز التي دُمِغت بلورنز خلال يومها الأول كانت تتبعه بدلاً من أن تتبع أمها. تُدمغ كناكيت عصفور الحسون بأمايتها، فإذا تمت تربيتها من خلال أم من نوع آخر (كالعصفور البنغالي على سبيل المثال)، فسيرقصون رقصة التزاوج مع طيور هذا النوع، مهما رأوا عصافير حسون مغرية.

كناكيت عصفور حمار الحسون، شأنها شأن الطيور الصداحة الأخرى، تندمج بتغريدات آبائها. تعلم وتذكر الأغنية يحدث أولاً خلال فترة محدودة من بدايات النمو. فإذا لم تسمع ذكور العصافير أغنية آبائها، أو أغنية أشبه ما تكون بها، في مرحلة باكورة من حياتها، فلن تتمكن مطلقاً من تعلم غنائها بالشكل المناسب ما حيت. تنفتح فترة حرجة أخرى عندما يكون العصفور ناضجاً بما يكفي ليتدرب على أن يصدح بالأغنية بصوت مسموع، وإذا حُرم العصفور من سماع نفسه مغنياً خلال هذه المرحلة، فمرة أخرى لن يكتسب أبداً القدرة على الغناء السليم. يبدو هذا شبيهاً ببعض الشيء بالكيفية التي يتعلم من خلالها البشر تكلم لغة (مزيد عن هذا في الفصل 9).

التزامن

واحد من أكثر الجوانب إدهاشاً لتجارب هوبل وويزل المتمحورة حول الحرمان البصري كان اكتشاف أن عملية تنافسية توجّهه. «ما لا تستعمله تخسره»، حضرت هذه الفكرة في ذهني هوبل وويزل بعد رؤيتهما خسارة الاتصالات من العين المحرومة. ولذا فقد توقعنا أن إغلاق كلتا العينين لدى القطيطة الصغيرة طوال الفترة الحرجة سيؤدي إلى خسارة الاتصالات من كلتا العينين. وهكذا أصبحت في حيرة من أمرهما عندما اكتشفا أنه إذا أغلقت عيني القطيطة الصغيرة طوال الفترة

الدرجة فستستمر معظم الخلايا في القشرة البصرية في الاستجابة لكلا العينين. من المذهل كان كيف أن ثنائية العينية لدى القطيطات (مغلقة العينين) بدت تقريبا طبيعية تماما! إذا وُضعت كلا العينين تحت الدرجة نفسها من الحرمان، فل تفز أو تخسر أي منهما، بل كانت كل واحدة منهما قادرة على الاحتفاظ بعصبوناتها ما بعد المشبكية في القشرة البصرية. بدا أن عدم توازن النشاط كان هو ما ينتج خاسرا ورابحا. المشابك التي كانت الأكثر فاعلية ونجاحا في قيادة شركائها ما بعد المشبكيتين هي الرابعة، وهي تستولي على المناطق المشبكية التي كانت سابقا من حصة الخاسرين.

السؤال التالي كان: ماذا لو كانت كلا العينين تعملان جيدا، لكن ليس معا؟ كي يتمكننا من طرح هذا السؤال، قام هوبل وويزل بوضع رقعة على إحدى العينين لمدة يوم قبل أن يضعوا الرقعة نفسها على العين الأخرى في اليوم التالي، وبالتالي يبدلان كل يوم بين العينين، أيتها ستغطى وتُحرّم وأيتها لا، طوال الفترة الحرجة، بحيث تتلقى كلا العينين كميةً مشابهة من التحفيز البصري لكن دون أن تريا الصورة ذاتها في الوقت ذاته. جمعا مرة أخرى أنماط النشاط الخاصة بمئات العصبونات في القشرة البصرية لهذه القطط. ما وجداه في هذه الحالة كان أن نصف العصبونات في القشرة البصرية كانت تستجيب للدخل القادم من عين دون أخرى، والنصف الثاني يستجيب للدخل القادم من العين الأخرى دون الأولى.

لم يكن ثمة عصبونات ثنائية العينية. هذا شبيه بطريقة أو بأخرى بحالة الحول عند الإنسان، حيث لا تكون العينان متموضعتين بالشكل المناسب. إذا كان ثمة رضيع يعاني من الحول، ولم يُصحح تموضع العينين خلال الطفولة الأولى، فستكون النتيجة هي الخسارة الدائمة للعصبونات ثنائية العينية والخسارة الناجمة عن ذلك لإدراك العمق المتأني عن ثنائية العينية. المغزى المنبثق عن هذه التجارب هو ببساطة: كي تظل العصبونات في القشرة الدماغية ثنائية العينية خلال الفترة الحرجة، فلا بد من أن ترى كلا العينين الأشياء نفسها في الوقت نفسه.

الخلايا القشرية التي تتلقى مدخلات من عصبونات فاعلة على نحو متزامن لا

تفريق بين رابح وخاسر، إذ تحتفظ بكلتا المجموعتين من الاتصالات وتبقى ثنائية العينية. تشبه هذه الخلاصات في عديد من الأوجه النتائج الموصوفة قبلاً فيما يتعلق بالاستراتيجية التي تتبعها الخلايا العضلية في تشذيب تعصيبها وتحسينه. كما هو الحال عند إغلاق كلتا العينين، إذا تم إيقاف المدخلات من العصبونات الحركية إلى الخلايا العضلية مخبرياً عن طريق الأكفا - بنغاروتوكسين، فستستمر حالة تعددية التعصيب. تظل الخلايا العضلية متعددة التعصيب، كذلك الأمر إذا تمت مزامنة نشاط العصبونات الحركية التي تعصبها مخبرياً، وهو ما يشبه ما يحدث في القشرة البصرية عندما تنفتح كلتا العينين طوال الفترة الحرجة، فيحافظ على ثنائية العينية. المزامنة هي المفتاح.

أول استبصار في مفهوم المزامنة العصبية وكيف يمكن استخدامها أساساً لتعديل قوة المشابك العصبية قدمه الطبيب النفسي العصبي دونالد هب (1904 - 1985) من جامعة ماك جيل. كان هب مهتماً بالنظريات التي تدرس عملية التعلم في ضوء فهم المشابك العصبية وما يتصل بها. صاغ ما أصبح اليوم معروفاً باسم قاعدة هب التي عبر عنها كالتالي: «عندما يكون المحور العصبي الخاص بالخلية / قريباً بما يكفي ليثير الخلية ب ويلعب دوراً متكرراً أو متسقاً في جعلها تنشط، فسيحدث في إحدى الخليتين أو كليهما نوعٌ من عملية النمو أو التغير الاستقلابي المتمثل بازدياد فاعلية الخلية / بوصفها واحدة من الخلايا التي تجعل ب تنشط».

يمكن بقليل من التجاوز اختصار قاعدة هب بالعبارة الشائعة التالية: «الخلايا التي تنشط معاً ترتبط معاً»، ولو أن قاعدة هب تنضوي على التفصيل الدقيق التالي: فقط إذا كان نشاط الخلية / ضرورياً لتنشيط الخلية ب فسيؤدي ذلك إلى تقوية المشبك.

غالباً ما تقود تقوية مشبك إلى إضعاف آخر، ولذا فاللازمة المنطقية لقاعدة هب هي أن المشابك التي لا تساهم في تنشيط الخلايا ما بعد المشبكية تضعف. العبارة الشائعة التي يمكن الاستعاضة بها عن هذه اللازمة الطبيعية هي «ابق متصلاً أو اخسر الرابط». باستحضار ما تقدم في أذهاننا، يمكننا الآن الرجوع إلى تجارب هوبل وويزل. تخيل خليتين، وهما العصبون الأيسر والعصبون الأيمن. كلا الأيمن

والأيسر يصنعان مشابك عصبية مع عصبون قشربصري في القشرة البصرية. إذا كان العصبون الأيسر ينشط العصبون البصري أكثر مما يفعل الأيمن فستقوى صلة الأيسر وتضعف صلة الأيمن.

لكن إذا كان العصبونان الأيمن والأيسر يريان الأشياء ذاتها في الوقت ذاته، فستصل مدخلاتهما إلى العصبون القشربصري في الوقت ذاته، وسيبقى كلا المشبكين في حالة توازن ويحتفظ بهما. يبدو أن قاعدة هب ولازماتها المنطقية تقدمان أساساً ممتازاً للتفكير في كل نتائج تجارب الحرمان البصري التي تعين حدود الفترة الجوهريّة لتشذيب الصلات المشبكية في القشرة الدماغية إضافةً لتحسين تعصيب الخلية العظلية من خلال استبعاد المشبك.

أنماط الفحص في الرحم

تُعمل أولى المشابك العصبية في الجهاز العصبي المركزي الخاص بالإنسان في النخاع الشوكي قبل الولادة بوقت طويل، وتحديدًا بعد مضي خمسة أسابيع فقط من الحمل. تبدأ بعد ذلك الدارات الشوكية بالانصقال عبر الثلثين الأول والثاني من الحمل. تبدأ دارات الدماغ المؤخر والأوسط بالتشكل والتشذب بعد ذلك، عبر الثلثين الثاني والثالث من الحمل. الدماغ المقدم، وتحديدًا القشرة الدماغية، هو آخر ما ينمو وآخر ما ينصل، الأمر الذي يحصل في قسم كبير منه بعد الولادة. لا يمكن مواءمة القشرة الدماغية بشكلٍ فعال إزاء ملامح محددة من العالم الخارجي قبل أن نستشعر العالم خارج الرحم ونحس به.

قد يكون دماغ الوليد محضراً لتعلم وجه الأم، لكن لا تكون المعلومات التفصيلية عن وجه أمه بالتحديد متوفرة حتى يفتح الوليد عيناه ويراها. لا تصل إشارات العالم الحقيقي البصرية إلى دماغ الجنين، الذي يكون محمياً داخل العتمة الدافئة للرحم ومغمض العينين. لكن حتى في هذه المرحلة المبكرة، يُنحت الدماغ من قبل الأنماط ذاتها من الآليات الهيئية التي يستمر استخدامها للتعلم عن العالم الخارجي بعد الولادة.

في عام 1991، اكتشف ماركوس مايستر وراشيل وونغ ودينيس بايلور وكارلا

شائز في جامعة ستانفورد أمواج نشاط متزامن في شبكيات أجنة القطط وصغار النمى حديثة الولادة. كانت الموجات شبيهة بتلك التي بُثت أول الأمر خلال بطولة كأس العالم لكرة القدم الذي استضافته المكسيك في عام 1986 وأصبحت معروفة باسم الموجات «المكسيكية». في الموجة المكسيكية، ينهض قسم من الجمهور، يرفعون أيديهم، ينزلونها، ثم يجلسون بعد ذلك، ليكرر العملية ذاتها القسم التالي من الجمهور وهكذا دواليك. على نحو مشابه في الشبكية، تصبح عصبونات ناشطة على نحو عابر في اللحظة التي تنشط فيه جاراتها، الأمر الذي يخلق أمواجاً من النشاط الكهربائي التي تسافر في مختلف الاتجاهات عبر الشبكية. هذه الأنماط من النشاط شبيهة بعض الشيء بالطريقة التي تستجيب من خلالها الشبكية لصور مشوشة بطيئة من العالم الحقيقي. إلا أن هذا كله يحدث في عتمة الرحم المطبقة، حيث تكون العينان مغلقتين والخلايا المستقبلية للضوء لم تشرع حتى في العمل. تحدث أمواج النشاط الشبكي العفوية هذه حتى قبل أن تكون الرؤية ممكنة بوقت طويل.

الخلايا العقدية الشبكية هي خلايا الخرج الخاصة بالشبكية. هي ترسل محاورها العصبية على طول العصب البصري وصولاً إلى الدماغ. تساهم الخلايا العقدية الشبكية في هذه الأمواج المكسيكية ما قبل الولادة باللمحة التي تعمل فيها محاورها العصبية مشابكاً مع عصبونات المستهدفة في السقف البصري. وصولاً إلى تلك النقطة الزمنية، تكون نهايات محاور الخلايا العقدية الشبكية قد بدأت بعمل اتصالات شبكية في السقف البصري اعتماداً على التدرجات الكيميائية للإفرينات (انظر الفصل السادس).

يكون رسم الخرائط الطوبوغرافية الخاصة بالشبكية عندئذ جيداً لكن غير مصقول بعد تمام الصقل. تعني الأمواج المشبكية أن كلما كانت خلية عقدية شبكية أقرب إلى نظيرتها على سطح الشبكية، ازداد احتمال أن تكون ناشطة في الوقت نفسه. تستخدم الآليات الهيبية هذه المعلومة كي تجعل الخريطة دقيقة من الناحية الوظيفية. هو حل جميل لمعضلة كيفية شحذ الخريطة البصرية وصقلها قبل أن يتوفر أي مدخل بصري. إنها طريقة الدماغ الناشئ في تشغيل أنماط فحصه الخاصة بغية موالفة الصلات وتنقية الصورة.

أظهرت كارلا شاتس وزملاؤها في ستانفورد أن هذه الأمواج الشبكية السابقة للإبصار تساهم أيضًا في فرز الصلات في الدماغ بين العين اليمنى واليسرى. لدى كل الثدييات، تقوم الخلايا العقدية الشبكية من كلتا العينين بإرسال محاورها العصبية إلى منطقة في المهاد تُدعى «النواة الركبية الوحشية» (LGN). النواة الركبية الوحشية هي بنية ذات طبقات مبنية على نحوٍ شبيه بعض الشيء برصيص من الفطائر، كلٌ منها تتمتع بخريطتها الخاصة عن العالم المرئي.

لدى الراشد، تتلقى كل فطيرة في الرصيص مدخلاتٍ من عينٍ دون الأخرى، لكن في المراحل الأولى من نمو الدماغ، عندما تصل محاور الخلايا العقدية الشبكية اليافعة أول ما تصل إلى النواة الركبية الوحشية، فإنها تعمل مشابك في كلٍ من الطبقات اليمنى واليسرى. لا يوجد تطابقٌ أو توافق في أنماط الأمواج الشبكية بين العين اليمنى واليسرى، فأمواج النشاط الشبكية تبرز عفويًا بدلًا من أن تكون مقادة بصورٍ حقيقية. تعمل اللازمة المنطقية للقاعدة الهيبة على ضمان أن تخسر المدخلات غير المتزامنة روابطها. النتيجة هي أن طبقات الرصيص تفرز نفسها بأناقة بين طبقاتٍ تهيمن عليها العين اليسرى وطبقاتٍ تتحكم بها العين اليمنى.

يحدث فرزُ الـ LGN في طبقاتٍ يسرى ويمنى أحادية العينية قبل الولادة بفترة غير قليلة عند البشر، وقبل أن تصل أية صور حقيقية عن العالم لعيني الطفل. في الوقت الذي يفتح فيه الوليد عيناه أول مرة، تكون عصبونات الـ LGN أحادية العينية بشكلٍ قاطع، وفترتها الحرجة قد انقضت. ترسل محاور الـ LGN الأحادية العينية هذه محاورها إلى القشرة البصرية. يبدأ فرز نهايات محاور الـ LGN هذه ضمن القشرة البصرية بفتح العينين ورؤيتهما العالم أول مرة. عندئذٍ تسمح الرؤية الحقيقية لآليات التزامن الهيبة ذاتها أن تصقل مختلف ملامح الصور الحقيقية، كثنائية العينية. كما أظهر هوبل وويزل (انظر ما سبق)، ينبغي لكلتا العينين أن تكونا مفتوحتين في الفترة الحرجة كي يتم حفظ ثنائية العينية في القشرة البصرية.

بالتأكيد ليس النظام البصري هو الشيء الوحيد الذي يدوزن نفسه قبل الولادة. تمت ملاحظة أنماط من النشاط العفوي في طول الجهاز العصبي الناشئ وعرضه.

ثمة دليلٌ وافيٌّ أن أنماط النشاط العصبي العفوية في الرحم تساهم في توليف النظام السمعي والنظام الحركي والمخيخ والنظام الشمي وعديد من الدارات العصبية الناشئة الأخرى في الدماغ.

الإدماج والاستبعاد

لدينا فهم كيانى لفكرة أن الطفولة هي عمرٌ شديد التأثير على نحوٍ خاص، الحقيقة التي عبرت عنها رابحة جائزة نوبل في الأدب لعام 2020، لويس جلوك، على نحوٍ غاية في البلاغة في قصيدتها المعنونة «نوستوس»:

حقول، برائحة العشب الطويل المجزوز حديثًا.

مثلما ينتظر المرء من شاعرٍ غنائى

نحن ننظر إلى العالم مرة واحدة فقط، في الطفولة

والباقي مجرد ذكرى.

تبدأ أنماط النشاط العفوي، كأمواج الشبكية المولدة داخليًا، بنحت دارات الدماغ قبل الولادة بوقتٍ طويل. لكن الفترات الحرجة لتكوّن الدارات تستمر إلى حياة ما بعد الولادة، خاصةً في القشرة الدماغية، وهكذا يساهم العالم خارج الرحم في التوليف الدقيق للدماغ. تضمحل مرونة القشرة الدماغية مع تقدم العمر. بتوديعنا الطفولة، نبدو أننا نقفل بعض الفترات الحرجة ونضع «مكابح وقيودًا» على المرونة. ثمة عدة تفسيراتٍ ممكنة: فإذا كان الإدماج على سبيل المثال يعني تكييف تربليونات المشابك بحيث يعمل النظام بالتشكيلة الأمثل، فقد ينحو للاستقرار في مثل هذا التشكيل. بتوليف الخلايا نفسها بحيث تشتغل وتندمج في نطاقٍ أمثل للعالم الذي تتألف معه، تصبح الدارة أكثر انغلاقًا، وبمعنى من المعاني، أكثر استبعادًا للعالم المتغير.

يبدو أن الدراسات البنيوية في الدماغ بحوزتها مفاتيح أخرى لأسرار انغلاق المرونة. ففي عدة مناطق من الدماغ، على سبيل المثال، يمكن رؤية نوع من العصبون الكبحي الذي يبدو أنه يراكم مادة خارج خلوية حول نفسه. تبدو هذه

المادة تحت المجهر أشبه بالدرع الشبكي الملفوف حول العصبون بحيث يمنع أي تغيرات إضافية في شكله الأساسي. في هذه الأثناء تقوم الخلايا الدبقية المعروفة باسم الخلايا الدبقية قليلة التغصن بلف المحاور العصبية بالخيالين والخلايا النجمية بتغليف الاتصالات المشبكية. كل هذه العمليات، وكثير غيرها، أشير إليها بوصفها أوجهًا من الأساس الذي يقوم عليه إقفال الفترات الحرجة وكبح المرونة.

كان علماء الأعصاب يبحثون عن طرق لإعادة فتح الفترات الحرجة. هل سيصبح من الممكن مثلًا أن يُعاد فتح الفترة الحرجة لتعلم اللغات، بحيث نتمكن نحن الراشدون من أن نتعلم لغة جديدة كما يفعل الطفل؟ على نحو مشابه قد يتساءل علماء النفس إذا ما كان بالإمكان إبطال آثار التجارب السيئة أو الحرمان الاجتماعي أثناء الطفولة وذلك من خلال إعادة فتح فترة حرجة في دماغ الراشد. إذا استطعنا تعرّف وفهم الدارات العصبية التي كانت قد تأثرت على نحو سيء أو أهملت خلال فترات حرجية من النمو الدماغي، فلعلنا نصبح قادرين على إيجاد طرقٍ لجبرها بأن نرجع إليها وظائف أقرب للحالة السوية.

التعلم

لا تغتم كثيرًا، فمرونة المشابك العصبية لا تتوقف أبدًا تمام التوقف. فحتى العصبون في القشرة البصرية العائدة لشخص راشد، والمرتبط بآلاف المشابك العصبية المرتبة على طول تغصناته والذي صار يؤدي وظائفه المتمثلة بجمع المعلومات البصرية ومعالجتها بشكلٍ غاية في الكفاءة، حتى هذا العصبون يظل يمكنه أن يواصل عمل تعديلاتٍ صغيرة ليبقي نفسه مضبوطًا بتعاقب السنين، لأن كل واحد من تلك المشابك يظل قابلاً للتعديل بعض الشيء. كل واحد من مئات تريليونات المشابك العصبية في الدماغ يمكنه أن يصبح أقوى أو أضعف على مرّ الحياة. استمرارية هذا النوع من المرونة المشبكية إلى سن الرشد وما يليه هو ما يسمح بالتعلم. لكن التعديلات الكبرى التي كانت تُعَمَل بسرعة فائقة في سني اليقظة والصبا تصبح أحيانًا مستحيلةً بالنسبة للراشدين.

التعلم هو نوع من المرونة المستمرة في الدماغ، ومن السهل رؤيته بوصفه امتدادًا

عمليات المواءمة الدقيقة المناقشة في هذا الكتاب للتو. في الواقع، فقد صاغ هب قاعدته ليقدم تفسيرًا للاقتران الشرطي لدى الحيوانات البالغة، وهو نمط التعلم الذي كان إيفان بافلوف قد درسه لدى الكلاب. يسيل لعاب الكلب لدى سماعه رنة جرس تسبق تقديم الطعام مباشرة. لطالما كان الطعام (وحده) كافيًا لإسالة لعاب الكلب. لكن إذا تكرر سماع الكلب صوت الجرس مباشرة قبل تقديم الطعام، فستقوى المشابك التي تقرر صوت الجرس بمكافأة تقديم الطعام، وسرعان ما سيكون صوت الجرس وحده كافيًا لإسالة لعاب الكلب. مع أخذ الآليات الهيبية في عين الاعتبار بوصفها أطراف مرجعية للبحث، بدأ كثير من الباحثين حول العالم بتحري الأساس العصبي للتعلم من خلال التركيز على الطرق التي يمكن من خلالها تقوية المشابك أو تحريضها. نُشِرت حتى الآن آلاف الأبحاث العلمية عن آليات التعلم الخلوي. فيما يلي استعراض غاية في الإيجاز عن هذه الآليات، منظورًا إليها في سياق النمو الدماغي.

دارات الذاكرة التي تربط شيئًا بآخر، كالطعام بصوت الجرس، غالبًا ما تؤدي عملها كما يلي: تحمل العصبونات ما قبل المشبكية صفيقًا من المدخلات. إذا كان اثنان من هذه المدخلات أو أكثر ناشطين على نحو متزامن ومساهمين في تنشيط الخلايا ما بعد المشبكية، فستقوى هذه المدخلات أو تتفعل. في مشبك نموذجي في دماغ الفقاريات، يقوم المكون الاستثاري ما قبل المشبك بتحرير ناقل الغلوتامات العصبي عندما يتنشط. يكون لدى الخلية ما بعد المشبكية نوعان من مستقبلات الغلوتامات. يقوم أحد هذين النوعين بفتح قنوات الشوارد التي تبدأ باستثارة العصبون ما بعد المشبكي، إلا أن النوع الآخر، المعروف بمستقبلات NMDA (إن - ميثيل - دي أسبارتات)، لا يفتح قنوات الشوارد الخاصة به إلا بعد أن تُنشَط الخلية ما بعد المشبكية على نحو كافٍ بمستقبلات الغلوتامات النقيضة NMDA. فقط عندما تصبح الخلية ما بعد المشبكية محفزة بشكلٍ فعال بواسطة مستقبلات الـ NMDA حتى تصبح مستقبلات NMDA فعالة بدورها.

وهكذا تتصرف مستقبلات NMDA بوصفها «كاشفات للصدفة» ما بين إطلاق الغلوتامات ما قبل المشبك وتنشيط الخلية ما بعد المشبك. عندما تكون مستقبلات NMDA ناشطة، فإنها تفتح قنوات الكالسيوم في غشاء مكون المشبك ما بعد

المشبكي. التدفق المحلي للكالسيوم هو إشارة لتقوية المشبك من خلال إدخال مستقبلات غلوتامات أكثر وتحريك عملية نمو محلي. إضافة لذلك، فإن التغذية الراجعة إلى العنصر ما قبل المشبكي تجعله أكبر وأكثر فاعلية. في البداية لا تكون المشابك التي ترسل إشارة صوت الجرس كافية لتنشيط العصبونات ما بعد المشبكية التي تسبب سيلان اللعاب، إلا أن الطعام دائمًا كافٍ لإثارة هذه العصبونات. إذا أطلقت مشابك الجرس الغلوتامات عندما تكون عصبونات إسالة اللعاب ناشطة أساسًا من جراء تقديم الطعام، فسيمكن لعصبونات الجرس أن تنشط مستقبلات NMDA عندئذ، وهذا من شأنه أن يقوي مشابكها.

سرعان ما تصبح مشابك الجرس بذاتها قوية بما فيه الكافية لتنشط عصبونات إسالة اللعاب. يُعتقد أن مثل هذه الآليات الجزيئية كامنة في قلب الكيفية التي تخزن من خلالها معظم العصبونات المعلومات الجديدة في تعديل المشابك. لعلها إذا ليست مفاجأة أن نتعلم أن مستقبلات NMDA هذه لا غيرها هي أيضًا في قلب الآليات المساهمة في فترات الصقل والتشذيب. فإذا تم على سبيل المثال إغلاق مستقبلات NMDA دوائيًا خلال فترة النمو البصري الحرجة فسيحافظ على ثنائية العينية في القشرة البصرية حتى لو حُرمت عين واحدة من الرؤية طوال هذه الفترة.

السببية الضمنية في قاعدة هب تعني أنه إذا تنشطت الخلية أ بعد الخلية ب، فلا يمكن أن تكون السبب في تنشيط الخلية ب، ولذا لا ينبغي أن يُقوى المشبك، هذا إذا لم يجدر به أن يُضَعَف. من حسن حظي أنني كنت زميلًا لمو - مينغ بو عندما كان يعمل في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. في أحد الأيام جاء مو - مينغ إلى مختبري وسأل إذا ما كنا قادرين على أن نريه بدقة تامة أين كان السقف البصري في دماغ جنين قيطم. ما إن تعلم والباحثون في مختبره كيف يمكنهم التسجيل من الخلايا في السقف البصري للقيطم، حتى تمكنوا من استخدام نظام ثلاثي العصبونات (خليتان دبقيتان شبكيتان قبل المشبك وعصبون في السقف البصري كان بعد مشبكي بالنسبة لهما) لتحديد نافذة المزامنة اللازمة لمثل هذه التقوية والتضعيف المشبكيين. إذا تنشطت الخليتان ما قبل المشبك خلال عشرة أجزاء من الألف من الثانية قبل تنشيط الخلية ما بعد المشبكية، فستقوى مشابكها أو تتحرض.

لكن إذا تنشطت الخلية ما قبل المشبكية بعد الخلية ما بعد المشبكية ولو بهنيهة،
فسِيْضُغْف المشبك أو يُتَبَّط.

أدمغتنا، كحال أدمغة عديد من الحيوانات، تتغير عبر حياتنا. نحن لا نغير من
نكون، إلا أن أدمغتنا - كسائر أعضائنا - تستمر في التغير فينا. فالسؤال التالي إذاً، هو
«من نكون نحن بالضبط، وكيف يُشَقَّر هذا في أدمغتنا؟» يلقي الفصل التاسع بعض
الضوء على هذا السؤال الخطير من منظور الكيفية التي يُعْمَل الدماغ من خلالها.

الكيفية التي تكون من خلالها إنساناً وتصبح أنت

والتي يطور الناس بواسطتها الأدمغة البشرية، فنجد أن الآليات التي تجعل الأدمغة بشرية تعمل بطرائق تضمن أن يتمتع كل كائن بشري بعقل فريد.

هل يهم الحجم؟

تختلف أدمغة البشر عن تلك التي تعود لسائر أنواع الحيوانات الأخرى، لأن أدمغة كل الأنواع توالفت مع أنماط حياتها عبر ملايين السنين من التطور. دماغ العنكبوت مُعَدّ لحياكة الشباك والإمساك بالذباب، ودماغ السمكة مولفٌ لحياة في الماء، ودماغ الإنسان مصممٌ للعلاقات الإنسانية. أكدت الفصول السابقة من هذا الكتاب عديداً من التشابهات – بين الأدمغة الحيوانية والبشرية – المتجذرة في قلب التطور وفي الآليات البيولوجية المستخدمة لبناء الأجهزة العصبية. هنا، سنركز على الاختلافات بين دماغ البشر وأدمغة الحيوانات، وكيفية بزوغ هذه الاختلافات، وما الذي قد تعنيه هذه الاختلافات لنا نحن الأفراد.

من الأشياء التي يحلو لعلماء التشريح العصبي المهتمين بالتطور عقد المقارنات بشأنها هي أحجام الأدمغة. يزن دماغ الإنسان الراشد في المتوسط قرابة 1. كيلوغرام، كبيز بحق، لكنه ليس الأكبر. يزن دماغ الفيل الأفريقي قرابة 5 كيلوغرامات، ودماغ حوت العنبر قرابة 8 كيلوغرامات. لدى الفأر دماغ صغير يقل وزنه عن 1 غرام. أصغر دماغ ثديي، ووزنه فقط 64 جزءاً من الألف من الغرام، يعود للزبابة الأثرورية. أصغر الأدمغة المعروفة في الكوكب يعود لنوع من الدبور المتطفل، الميغافراغما ميماريبين، الذي لا يتجاوز حجمه حجم بعض وحيدات الخلايا.

في هذه الدبابير، تخسر العصبونات التي تشكل الدماغ أجسامها الخلوية ونوياتها بعد تولدها بفترة قصيرة. وعليه فإن دماغ الدبور الضئيل مكونٌ بصورة تكاد تكون كلية من المحاور العصبية والتغصنات، أي من الأسلاك الحية وصلاتها فقط. هذا يكفي لأن يعيشوا حيوات مشغولة لكن قصيرة للغاية، طائرین بحثاً عن الفرائس

والأزواج المحتملين.

يشكل دماغ الإنسان قرابة 2 % من وزن جسم الإنسان الراشد المتوسط. لذا لعلنا نملك أكبر الأدمغة قياساً بأجسامنا؟ لكن لا، لا نتمتع بأعلى نسبة وزن دماغ من وزن الجسم. تنحوا الثدييات الصغيرة لأن يكون لديها نسباً أعلى، في حين تنخفض النسب لدى الثدييات الأكبر. يمكن تفسير إلى حد كبير بعلاقة التوسع بين كتلة الدماغ وكتلة الجسم، الحيوانات التي تكون أكبر من غيرها بعشر مرات تميل لأن يكون لديها أدمغة أكبر بست مرات فقط. لماذا يحدث هذا التوسع هو مسألة تكهن وافتراض عند علماء البيولوجيا المقارنة. لكن إذا أخذت علاقة التوسع هذه في الحسبان و طرح سؤال إذا ما كان دماغ الإنسان أكبر من المتوقع بالنسبة لحجم جسمه، فالجواب هو، أخيراً، نعم. دماغنا أكبر بـ 10 مرات مما هو متوقع لثديي مكافئ لنا في الحجم. الدماغ البشري أكبر بـ 4 مرات، ولدينا 4 أضعاف عدد العصبونات في أدمغتنا، مقارنةً بدماغ أقرب أقربائنا، الشيمبانزي، الذي يقارب حجم جسمه حجم أجسامنا.

على الرغم من أنه ليس لدينا عينات محفوظة من أدمغة أسلافنا من أشباه البشر، فإنّ جماجمهم تقدم بعض المعلومات. يمكن أن يُستخدم القحف بدلاً عن الدماغ، بوصفه صندوقاً له، لمعرفة حجم الدماغ وشكله، وخاصةً فيما يتعلق بالقشرة الدماغية. تشير الدراسات عن الأقحاف الدماغية إلى تضخم في القشرة الدماغية في الأسترالوبيثكس، وهو أقدم شبيه معروف للبشر، والذي ظهر في شرقي إفريقيا قبل قرابة 4,2 مليون عام. كان لدى لوسي، وهي أشهر أفراد الأسترالوبيثكس، دماغاً يبلغ حجمه قرابة ثلث حجم دماغ الإنسان المعاصر، أي أنّ دماغها كان أكبر بقليل من دماغ الشيمبانزي في يومنا هذا.

كانت لوسي تمشي على الأرض بقدميها، الأمر الذي يترك يديها طليقتان للإمساك بالأدوات. لأنها ذات رجلين (وليس أربع)، فقد كان بإمكانها أن تمتد ناظريها فوق العشب الطويل وتمسح المسافات بحثاً عن الطعام وتوقياً للخطر. تمت مشاهدة تضخم قشري ثانٍ مع ظهور الهومو إيريكتوس («الإنسان المنتصب») من قرابة

مليون سنة، والذي كان ذا دماغ يعادل حجمه قرابة نصف حجم دماغ الإنسان.

يُعتقد أن الهومو إيريكتوس كانوا أول من استخدم النار، وأول من عملوا سوية في تجمعات كبيرة، وأول من تجرأ على دخول البحر وأول من اجترح الفن. تمت رؤية التضخم القشري الأخير لدى إنسان هايدلبرغ، الذي يرجح أنه كان سلفاً للإنسان وذا دماغ بشري من ناحية الحجم. يُعتقد أن الهومو سابينز (الإنسان الحديث) قد تشعب عن إنسان هايدلبرغ قبل قرابة 300,000 سنة. منذ بدايات الهومو سابينز وإلى الآن، لم يتغير شيء يُذكر في أحاف نوعنا.

يُعتقد أن البشر البدائيين (النياندرتالز) قد تفرعوا بدورهم من إنسان هايدلبرغ وعاشوا البشر حتى قرابة 35000 سنة من الآن، عندما انقرضوا. كانت أدمغتهم أكبر قليلاً من دماغ الإنسان العاقل (الهومو سابينز) لكن فارقاً يمثل هذا المقدار لشيء متوقع، ببساطة لأن أجسام النياندرتالز أكبر من أجسامنا. تحليل أشكال الأحاف التي تعود للنياندرتالز تُظهر أن أدمغتهم كانت أكثر تطاولاً بقليل من أدمغة الهومو سابينز، الأمر الذي سمح لبعض التكهّنات والافتراضات حول كيف قد تكون الأدمغة البشرية وعملياتها العقلية متميزة بعض الشيء عن نظيراتها لدى النياندرتالز. فعلى سبيل المثال: يكون الفصان القذاليان، المساهمان في عملية الرؤية، أكبر نسبياً لدى النياندرتالز من نظيريهما لدى الهومو سابينز المعاصرين، وعليه قد تكون المعالجة البصرية أكثر تفوقاً لدى النياندرتالز، في حين أن الفص الجداري من الدماغ (الذي يكامل المعلومات الصوتية والبصرية والحسية الجسدية ويلعب دوراً في المعالجة الرياضية)، قد يكون أضخم لدى الهومو سابينز مقارنةً بالنياندرتالز. من المذهل، كما اتضح على امتداد العقد المنصرم، أن ثمة كان تزاوج واستيلاء شائعين بين النياندرتالز وأبناء الإنسان المعاصر. أظهر فحص السلالة الجينية المعروف باسم 23 وأنا أن زوجتي أكثر نياندرتاليةً مني بمقدار الضعف. هي وأنا نتساءل أحياناً ما قد يعنيه هذا لعلاقتنا.

معمارية الدماغ

كل الفقاريات، بما فيها البشر، لديها تنظيم متشابه للجهاز العصبي، الذي ينقسم

إلى المناطق ذاتها (الدماغ المقدم، الدماغ المتوسط، الدماغ المؤخر، والنخاع الشوكي) والمناطق الفرعية ذاتها (الشبكية، السقف البصري، المخيخ، إلخ) ولذا فمخطط البناء الخاص بالجهاز العصبي (انظر الفصل الثاني) ليس خاضعاً لهذا نحن البشر. نبدأ مشوارنا إلى فهم ما هو خاضع بشأن بنية الدماغ البشري عندما نتفكر في الاختلافات بيننا وبين أقرب أُنسبائنا فيما يتعلق بالحجوم النسبية لمناطق الدماغ. تتميز أدمغة سائر الثدييات عن نظيراتها لدى الفقاريات بتضخم القشرة الدماغية.

تطورت الثدييات عن أسلاف زاحفة. في الزواحف المعاصرة، تكون منطقة الدماغ المقدم التي تدعى «الباليوم الظهري» صغيرة، لكن تتضخم هذه المنطقة لدى الثدييات وتتحور إلى القشرة الدماغية. تحتل القشرة الدماغية لدى حيوانات القنفذ والأبوسم، التي تمثل أكثر الثدييات بدائيةً، قرابة خمس الدماغ فقط. لكنها أكبر بكثير لدى القرد، حيث تشكل نصف الدماغ تقريباً، لكن لدى البشر فقد طغت. إذ تشكل القشرة الدماغية لدى البشر ثلاثة أرباع كتلة الدماغ! بتضخم القشرة الدماغية واتساعها عبر تطور الجنس البشري، فقد التفتت، أي تطوّت في هضاب (تلافيف) ووديان (أتلام)، وصارت أكثر سمكاً وذات عدد أكبر من العصبونات لمعالجة المعلومات. بازديادها كبراً، أصبحت كذلك الأمر مقسمةً إلى عديد من المناطق المقترنة بمختلف الوظائف.

في منتصف القرن التاسع عشر، اندلع جدالٍ ملتهب عن أصول الجنس البشري. كان ريتشارد أوون صائد مستحاثات وعالم طبيعة كبير. احثفي باكتشافه أصنوفة كبيرة من الزواحف الكبيرة، كان قد اكتشف الديناصورات. كان أوون ناقدًا لاذعًا لتشارلز داروين واعتنق وجهة النظر القائلة بأن البشر لم يتطوروا عن أسلاف شبيهة بالقرد. بدلاً من ذلك، فقد آمن باتجاه تطورٍ إلزامي، أي لا بد أن البشر، ومن البداية يأيي، قد انحدروا من خط تطورٍ فريد من نوعه. استخدم أوون الدماغ ليقنع الناس بمنظوره. أشار إلى الاختلافات في الحجم والشكل بين دماغ القرد ودماغ الإنسان بوصفها دليلاً يدحض فكرة الأصل المشترك لكليهما.

في المقلب الآخر من الجدان كان توماس هنري هكسلي، الذي صار معروفًا باسم

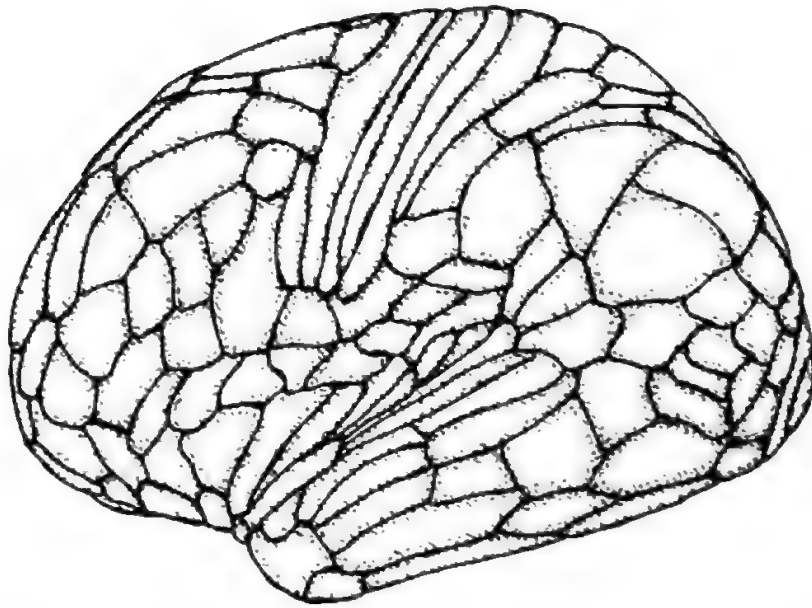
بولدوغ داروين. بين هكسلي أن عديداً من مختلف المناطق في دماغ الإنسان، بما في ذلك عديد من الأجزاء في القشرة الدماغية، لديها مقابلاتها في أدمغة القردة وأن دماغي الإنسان والقرد كانا متشابهان إلى درجة لافتة، رغم الفرق الكبير في الحجم. في يومنا هذا لدينا مجموعة أدلة أوفى على التشابهات الوظيفية في عديد من مناطق القشرة الدماغية، والدليل أننا تطورنا عن أسلاف شبيهة بالقردة تم العثور عليه في جيناتنا فضلاً عن السجلات الأحفورية.

ينتمي البشر إلى الرئيسات العليا، التي تضم القردة والسعادين. تشير التحليلات الحديثة لأحجام القشرة الدماغية وأشكالها واتصالاتها ووظائفها إلى أن البشر، مقارنةً بالرئيسات العليا، قد تضخمت عندهم عدة مناطق من القشرة المخية الحديثة، ولو أن التضخم لم يتوزع بالتساوي على القطاعات. تُظهر المناطق الحركية والحسية الأساسية إجمالاً أقل قدر من التضخم. فالقشرة البصرية – على سبيل المثال – تحتل نسبةً أصغر من الدماغ عند الإنسان مقارنةً بقردة الماكاك. قسم برودمان القشرة الدماغية إلى 52 منطقة (انظر الفصل الثاني).

باستخدام التقنيات الحديثة، كالتصوير بالرنين المغناطيسي البنيوي والوظيفي عالي الدقة، تعرّف دايفد فان إيسين وزملاؤه في جامعة واشنطن على قرابة 180 منطقة مختلفة في كل من نصفي الكرة الدماغية لدى الإنسان (الرسم 9.1). قرابة 160 منها تظهر أيضاً في أدمغة قردة الماكاك، ولو أنها أكثر اتساعاً بكثير لدى الإنسان. هذه المناطق التي تساهم بالارتباطات عالية المستوى (على سبيل المثال: المناطق التي تكامل الحواس، والمناطق التي تخطط للأفعال، والمناطق التي تساهم في التواصل، والمناطق التي تلعب دوراً في التفكير التجريدي) يبدو أنها المناطق الأكثر توسعاً.

من المثير واللافت جداً للاهتمام أنه لدينا قرابة عشرين منطقة (في قشرة الدماغ) لا يوجد لها نظير في لدى قردة الماكاك. هل هذه مناطق جديدة؟ إذا كان الحال كذلك، فكيف نشأت، وما الذي تفعله هذه المناطق الجديدة على وجه الدقة؟ لأن علماء الأعصاب ما زالوا يحاولون أن يفهموا كيف تعالج أي منطقة من القشرة

الدماغية، بما في ذلك القشرة البصرية، المعلومات، وأن تحديات جمة تبزغ لدى عمل التجارب على البشر، فمن المحتمل أن يمر وقت طويل قبل أن يتشكل أي جواب مجمع على سؤال ما الذي تحسبه وتعالجه هذه المناطق الدماغية التي قد تكون حكرًا على الدماغ البشري. يَند أن التركيبة المتكاملة من المناطق القشرية الدماغية والتوسع والانكماش النسبيين لسائر المناطق الأخرى هو ما يشكل في مجموعه أساس الملكات العقلية التي تميزنا عن الرئيسات الأخرى.



الرسم 9.1 تحليل متعدد الدوائر لمناطق القشرة الدماغية لدى الإنسان. نظرة جانبية لنصف الكرة الدماغية الأيسر للمقارنة مع الشكل 2. مأخوذ من كتاب دي سي فان إيسين و سي جاي دوناو و إم أف جلاسر الصادر في عام 2018 تحت عنوان «نشوء وتطور القشرة الدماغية والمخيخية». وتحديدًا من فصل التطور المسلكي للدماغ 91: 158 - 169، الذي ظهر أساسًا في مقالة إم إف جلاسر وتي إس كولسون وغيرهما في عام 2016 تحت عنوان «تقسيم متعدد الدوائر للقشرة الدماغية لدى الإنسان» التي نُشرت في مجلة الطبيعة العدد 536: بين الصفحتين 171 و 178.

استدامة المرحلة اليرقية

في علم الأحياء، يدعى تأجيل مرحلة متأخرة من النمو نتيجة لاستطالة مرحلة

أبكر بـ«استدامة المرحلة اليرقية». واحد من أفضل الأمثلة المعروفة عن استدامة المرحلة اليرقية يأتي من نوع من السمندل المكسيكي، ألا وهو الأكسولوتل. يسهل تربيته في الأسر، على خلاف ما هو الحال في الطبيعة حيث يتهده خطر الانقراض، وقامت المخابر العلمية في مختلف أرجاء العالم بموالدته وجمع عدة خطوط طافرة منه. كان لدي مخبر كامل من حيوانات هذا النوع، كل مسمى باسمه الخاص، مثل أوليفيا ونيوتن وجون. معظم أنواع السمندل تمرّ عبر تحول عندما تغادر الماء وتصبح ناضجة من الناحية الجنسية. لكن حيوانات الأكسولوتل تبقى في الماء طيلة حياتها، محتفظة بخياشيمها الخارجية، فتبدو من خلال ذلك أشبه بنسخ يرقية من الأنواع الأخرى من السمندل.

يُظهر البشر أيضًا نوعًا من استدامة المرحلة اليرقية، التي غيّرت لنمو الدماغ أسرع من باقي الجسم. حاجج البعض أن النمو الزائد لدماغ الإنسان أدى إلى نوع من التقييد على الحمل. فدماع أكبر يعني رأسًا أكبر، وهذا ما قد يشكل خطرًا على حيوات الأمهات والمواليد أثناء الولادة. نحن نخرج من الرحم غير ناضجين من الناحية الجسمانية ولا حتى من ناحية النمو الدماغي.

تُظهر مقارنات الجينات المعبر عنها في عدة مناطق من دماغ الإنسان وقرود الماكاك أن كلا النوعين يُظهر انتقالًا لافتًا في أنماط تفعيل آلاف الجينات من مرحلة باكرة إلى مرحلة متقدمة. تحدث هذه النقلة في كلا النوعين قبل الولادة بوقت طويل. لكنها تحدث في وقت أبكر لدى الماكاك مما هو الحال لدى البشر، ما يعني أن تأجيلًا زمنيًا غير قليل يحدث في التعبير عن عديد من جينات المرحلة المتقدمة لدى البشر، الأمر الذي يشير إلى أن دماغ الإنسان يبقى في مرحلة باكرة من النمو والنشوء لفترة أطول.

أشارت دراسة حديثة إلى أن جينًا اسمه «ZEB2» - والذي يقترن بمتلازمة مووات - ويلسون (المتسمة بصغر الرأس والإعاقة العقلية والصرع) يعبر عنه في العضيات القشر دماغية المستولدة من الخلايا الجذعية الجنينية للغوريلا على نحو أبكر مما هو الحال بالنسبة للخلايا الجذعية الجنينية البشرية. إذا تم تفعيل جين

ZEB2 مخبريًا باكزا في العضيات البشرية، فستتوقف الخلايا الجذعية العصبية عن التكاثر على نحو أبكر وستصنع كمية أقل من القشرة الدماغية، أو إذا تم تعطيل الجين مخبريًا بالنسبة لخلايا الفوريلا، فستستمر بالتكاثر لوقت أطول وستكبر. تشير هذه النتائج إلى أن التأجيل في توقيت تفعيل ZEB2 قد يحمل تفسيرًا لتطور دماغ الإنسان.

أحد التجليات التشريحية الهامة وظيفيًا لاستدامة المرحلة اليرقية في الدماغ البشري هو أن تكون القياطين يتأخر أيضًا لدى الإنسان مقارنةً بالرئيسات الأخرى كالشمبانزي. يساهم تكون القياطين بنسبة معتبرة في نمو الجمجمة والدماغ في مرحلة ما بعد الولادة (انظر الفصل الثالث)، ولعل هذا إذا سبب إضافي لهذا التأخر. نتيجةً لاستدامة المرحلة اليرقية بالنسبة للدماغ، يولد البشر في مرحلة لا بدّ فيها من الاعتماد على مقدمي الرعاية لفترة أطول، وتنتظرهم بعد الولادة فترة متطاولة من صقل الدماغ وتحسينه. تعني استدامة المرحلة اليرقية عند الإنسان أن تجربة العالم لديها أثر أكبر على تطور دماغ الإنسان.

الجينات التي تعمل من دماغ دماغاً بشرياً

يُعتبر عن ثلث الجينات التي في جينومنا أو أكثر في الجهاز العصبي الناشئ. يبلغ هذا قرابة 10,000 جين إفرادي. عندما يعتور عيب أحد هذه الجينات، فقد تلم تبعات بنمو الدماغ أو بوظيفة العصبونات أو بقائها. تم التعرف على مئات الجينات الإفرادية المرتبطة بمختلف أوجه النمو العصبي والوظائف العصبية وبقاء العصبونات على قيد الحياة، والقائمة تنمو باطراد مع تطور تقنيات السلسلة الجزيئية الحديثة وارتصاص البيانات والمعلومات باللوغاريتمات الجينومية. كنا قد تطرقنا في فصول سابقة من هذا الكتاب إلى عديد من الجينات التي تساهم في النمو العصبي، إلا أنها ليس سوى قلة من بين آلاف الجينات التي تلعب أدوارًا في جوانب محددة من النمو العصبي.

الشمبانزي والإنسان لديهما جينومان متشابهين للغاية.. 99 % من الثلاثة مليار حرف المكونة للجينوم هي ذاتها. لكن هذا يعني أيضًا أن ثمة 30 مليون اختلاف!

تعرف من الذي قد يكون منها مساهمًا في تكوين أدمغتنا البشرية المتفردة وبأي طرق لهو تحد كبير أمام العلم. معظم الاختلافات بين جينوم الشيمبانزي وجينوم البشر تقع في مناطق الحمض النووي التي لا تصنع البروتين. تطورت بعض هذه المناطق في السلالة البشرية بسرعة، مراكمة التغيرات بسرعة أكبر من المتوقع لو لم يكن ثمة انتقاء إيجابي لهذه التغيرات.

يحتاج البعض أن هذه المناطق المتسارعة الخاصة بالإنسان (HARS) قد تكون لعبت دورًا في تطورنا كائنات بشرية. لدينا فكرة عن وظائف بعض الـHARS. فمثلاً: أول HAR تم التعرف عليه على الإطلاق، HAR1، يصنع جزيء إر إن أي (حمض نووي ريبوي) لا يشفر للبروتين. لا تزال الوظيفة الدقيقة لقطعة الـRNA هذه غير معروفة، لكن نمط نشاطها يعطي فكرة عن كنهها. تكون فاعلة في جنين الإنسان بين الأسبوع السابع والثامن عشر من الحمل، وتحديدًا في العصبونات المفردة للريلين والتي تساهم في بناء القشرة الدماغية (راجع الفصل الثالث).

HAR آخر يعزز إشارة بروتين Wnt1 في القشرة الدماغية (راجع الفصل الثاني). الجينوم البشري هو الجينوم الوحيد الذي ضوعفت فيه بعض المناطق، ما أدى إلى وجود نسخ ثنائية من بعض الجينات التي يمكنها عندئذ أن تتحول إلى أشكال خاصة بالإنسان. تم التعرف على إحداها بوصفه مستقبل حزازة/Notch (راجع الفصل الرابع) وهو مساهم في التكاثر الزائد. نسبة كبيرة من مئات الـHARS التي تم التعرف إليها لغاية الآن مرتبطة بالفعل بجينات ذات أدوار معروفة في نمو الدماغ.

أتاح دمج قوة علم الجينوم مع عضيات الدماغ الصغيرة آفاقًا للبحث كانت تبدو من نسج الخيال عندما بدأت العمل في المجال. ولناخذ على سبيل المثال دراسة حديثة ركزت على جين اسمه «Nova1»، والذي يرمز لبروتين يساهم في تشكيل المشبك العصبي. جين الـNova1 هو واحد من قلة قليلة جدًا من الجينات التي تعمل بروتينات محتوية على تغير بنيوي مشترك بين كل الناس دونًا عن كل أنسابنا المنقرضين، كإنسان نياندرتال الأوروبي وإنسان دينيسوفا الآسيوي المكتشف لاحقًا، والذين قاما ببعض التوالد مع البشر. في مجموعة حديثة من التجارب التي

استخدمت تقنيات تعديل - جينية معتمدة على «إعادات متناوبة قصيرة منتظمة متعقّدة» (CRISPR) تم استبدال النسخة البشرية من جين Nova1 في بعض الخلايا الجذعية الجينية بالنسخة المماثلة منه التي كانت لدى إنسان نياندرتال ودينيسوفا.

كانت النتيجة أن شكل العضيات القشر دماغية المولدة من الخلايا الجذعية البشرية المزدرة مخبريًا، وكذلك الأمر التركيب الجيني والوظائف الخاصة بالمشابك المعمولة في هذه المتعضيات الدماغية كان مختلفًا بعض الاختلاف عما هو الحال في العضيات التي تعبر عن النسخة البشرية من Nova1. تشير هذه النتائج إلى أن التغيير في Nova1 لعله يكون قد ساهم في تطور الدماغ البشري من أقرب أسلافنا. لأننا في البداية الأولى لمثل هذه الاستكشافات من خلال الدميغات المزدرة، فينبغي لنا توخي الحذر الشديد عند تفسير هذه النتائج، لكنه بالتأكيد مضمار شائق للبحث في تطور الدماغ البشري.

اللغة

ما العمليات العقلية التي تفصلنا أوضح الفصل عن بقية الحيوانات؟ ما الذي يجعلنا بشرًا؟ الإجابة عن هذين السؤالين هي مسعى دائم للفلسفة وعلم النفس المقارن وعلم الأعصاب. طرح عديد من الأفكار، بما في ذلك الوعي، الضمير، الإبداع، الإحساس بالذات، القدرة على تذكر أين ومتى حدثت الأحداث في حياة أحدهم، والإحساس بما هو معاملة عادلة، الأخلاق، القدرة على حل المعضلات، المقدرة على ابتكار استراتيجيات جديدة واستنباطها، استخدام الأدوات، وهلم جرا. معظم الأفكار عن التمييز بين الحيوانات والبشر كانت موضع أخذ وردّ من قبل علماء الطبيعة وعلماء سلوك الحيوان وعلماء الأعصاب الذين شاهدوا كيف تبكي الفيلة الميتة وكيف تعلم سعادين الشيمبانزي زملاءها مهارات جديدة كي تصبح في متناول سائر المجموعة، وكيف تنتقم الأسود من الضباع، وكيف تستطيع الطيور أن تكون فكرة عما يجول في أذهان الطيور الأخرى، وكيف تبتكر الحيوانات طرق للحصول على الطعام الذي لم يكن ليكون متوفرًا لولاها (كأن تلقي الغراب حجازًا في أسطوانة

نصف ملآنة لرفع الطعام الذي يطفو على سطح الماء إلى مستوى يمكن الوصول إليه). هؤلاء المراقبون من بني البشر شاهدوا أيضًا كيف تتخذ قردة الماكاك، عندما توضع في ترتيبات مخبرية، قرارات اقتصادية منسجمة مع النتائج التي تُستخلص من المعادلات الرياضية المعقدة الموجودة في كتب تدريس نظرية الاقتصاد الحديث عن صنع القرار الحصيف في ظل مختلف ظروف الربح والمغامرة.

على الرغم من أن الجدالات حول ما يجعلنا بشراً قد لا تصل يوماً إلى خلاصة حاسمة، فإنه من المتوافق عليه عمومًا أن اللغة هي واحدة من أكثر ميزات النوع البشري تطورًا. لكن هل اللغة حقًا اختصاص بشري؟ كل الحيوانات تتواصل.. يترك النمل آثارًا كيميائية، والنحل يرقص كي يخبر بعضه بعضًا عن المسافة إلى مصادر الرحيق وعن اتجاه الطيران إليها، وحتى الجراثيم تتبادل الإشارات فيما بينها. أقرب أنسابنا إلينا، ألا وهو الشيمبانزي، يستخدم مهارات تواصل غاية في التطور، فالشيمبانزي ينظر إلى شيمبانزي قادم قبل أن ينتر ذراعه إلى جانبه في إشارة تفيد أن القادم يجب أن «يغادر» غالبًا ما يستخدم البشر هذه الإشارة أيضًا. بعض الأوامر الإيمائية الأخرى، والتي تكاد تبدو بديهية بالنسبة إلينا هي: «الحقني» أو «انظر هناك» غالبًا ما ترفق سعادين الشيمبانزي إيماءاتها بأصوات زعيق. تختلف الرسائل باختلاف الزعقات: الفرع، وجود طعام، عضوية المجموعة، الهوية الشخصية، الرغبة الجنسية وهلم جرا. من غير الممكن إنكار أن الشيمبانزي لديها نظام تواصل معقد. لكن اللغة، كما نعرفها نحن البشر، عبارة عن شكل من التواصل الذي يوظف المبنى والمعنى وتراكيبه والقواعد والإشارات إلى المفاهيم النظرية التي يمكن استخدامها لتوضيب الأفكار المعقدة في جمل تكون أحيانًا مغرقة في الطول، كهذه.

إذا كانت اللغة المعقدة حكرًا على الإنسان فأين هيئة ومعالم تتخذها في دماغه؟ في عام 1861، أجرى الطبيب الفرنسي بأول بروكا تشريحًا لدماغ مريض متوفٍ في سن الواحد والخمسين، ملقّب بتان. بعد تعرضه لحادث في سن الثلاثين، لم يكن تان بقادر على التكلم بأكثر من كلمة واحدة، هي «تان» كان يفهم اللغة ويستطيع الإجابة عن الأسئلة. فإذا سئل - على سبيل المثال - ما حاصل طرح 9 من 13؟.. فسيجيب «تان تان تان تان» كناية عن 4.

وجد بروكا أفة في دماغ تان، وتحديدًا في مؤخر جانب الفص الأمامي للقشرة الدماغية اليسرى. سرعان ما وجد بروكا مريضًا آخر كان كلامه جميعًا قد اختزل إلى خمس كلمات. بعد الفحص التشريحي لدماغ جثة المريض الثاني، كتب بروكا: «لن أنكر تفاجني، بل ذهولي عندما وجدت أن الافة لدى المريض الثاني كانت تمامًا في ذات الموضع كما الأولى». هذه الحالة المتسمة بقدرة المرضى على فهم اللغة المحكية دونًا عن النطق بها، غالبًا ما تقتنر بأفات في هذا الجزء تحديدًا من الدماغ، والذي يُعرّف الآن باسم منطقة بروكا.

بعد عقد من ذلك الزمن، قام طبيب آخر يعمل في النمسا، اسمه كارل فيرنيك، بتعرف منطقة أخرى من الدماغ، كانت في عديد من النواحي متكاملة مع منطقة بروكا. إذا حُزبت هذه المنطقة، المعروفة الآن باسم منطقة فيرنيك، فسيتمكن المرضى من الكلام لكن دون فهم الحديث أو اللغة المكتوبة. عندما يتكلمون، يختار المرضى الذين يعانون من ضرر في منطقة فيرنيك الكلمات الخاطئة ولا يوصلون رسالة مفيدة. فإذا سئل أحدهم عما تناوله من فطور في الصباح فقد يجيب بعبارة من أشباه: «رباط الحذاء تحت شجرة البلوط المغنين في الشمس على الدوام ضوضائي، ألسن تعلم هكذا؟» وهو يعتقد أنه يجيب إجابة مناسبة.

ما إن تم تعرّف مناطق القشرة الدماغية المساهمة في إنتاج اللغة وفهمها، حتى صار من الممكن طرح سؤال: أكانت الرئيسات الأخرى لديها مثل هذه المناطق الدماغية؟ الجواب هو نعم، فقد تم تحديد المكافئات البنيوية لدى القرود لمنطقتي بروكا وفيرنيك، وذلك من خلال مواضعها في القشرة الدماغية، والأنواع المتخصصة من العصبونات التي تحتويها، وأنماط اتصالياتها مع مناطق الدماغ الأخرى، ووظائفها في إحداث الاتصالات والاستجابة لها. فمثلاً: يؤدي تحفيز نظير منطقة بروكا لدى قرود الماكاك إلى حركات في الفم والوجه تشبك تلك المستخدمة في الكلام. يرتبط الاتصال الإيمائي لدى القرود بالنشاط في منطقة بروكا، وسماع نداءات خاصة بالنوع يفعل كلاً من منطقتي بروكا وفيرنيك لدى القرود، تمامًا كما تفعل اللغة لدى الإنسان.

إذا، فهذه المناطق توجد عند الرئيسات غير البشرية وتتصل بطرق يمكنها أن تمهد الطريق أمام اللغة. لكن هذه المناطق قد توسعت لدى الإنسان، وخاصة في الجانب الأيسر من الدماغ. دماغ الإنسان المتوسط أكبر بـ3 مرات من دماغ الشمبانزي، إلا أن منطقة بروكا لدى الإنسان أكبر بسبع مرات تقريباً منها لدى الشمبانزي.

لأن مناطق اللغة في الدماغ قد توسعت وتخصصت لدى الإنسان من خلال التطور، فقد يتوقع المرء أن المواليد الجدد لديهم أساساً استعداداً للغة. هذا صحيح، فحديثو الولادة (الذين لا تتجاوز أعمارهم الثلاثة أيام) يستجيبون لتسجيلات للغة المحكية أكثر مما يستجيبون للغة صفير الحيوانات. هم أيضاً يستجيبون بصورة أفضل للغة التي هم الأم (اللغة التي كانوا يسمعونها أثناء مكوثهم في الرحم) مما يستجيبون للغة أخرى، وتكون استجاباتهم أفضل عندما يُعزف التسجيل بالاتجاه الطبيعي بدل العكسي، وعليه يبدو أنهم «يعرفون» أساساً عديداً من الأشياء الهامة عن اللغة.

يُظهر التخطيط الكهربائي للرأس ودراسات تصوير وظائف الدماغ بالرنين المغناطيسي أن مناطق القشرة الدماغية اليسرى، حيث يتم تشفير اللغة وفكها، تنشط لدى الرضع عندما يسمعون لغة. أظهر بحث حديث نتيجة لافتة مفادها أن منطقة من الفص الأيسر الصدغي، والمعروفة باسم منطقة شكل الكلمة المرئي (تُستخدم للتعرف على الأحرف والكلمات المكتوبة) تكون من قبل الولادة موصولة بشكل انتقائي مع مراكز لغوية أخرى. على الرغم من أن اللغة المكتوبة والمحكية قد لا يمكن فهمها وإنتاجها لسنوات، فإن مناطق من الدماغ تكون مصممة أساساً لتعلم فك شفرة اللغة وإنتاجها، وذلك قبل أن يستطيع الطفل التكلم بوقت طويل.

النمو الباكر لدائرة الدماغ المرتبطة باللغة لدى البشر يقتضي ضمناً انخراط الآليات الجزيئية. هذا يبرز إمكانية إيجاد جينات محددة ذات أدوار جوهرية في نمو اللغة في الدماغ. أول استبصار في وراثيات اللغة جاء عن طريق دراسة عائلة إنكليزية عانت لأجيال من إعاقات كلامية. تقريباً نصف هذه العائلة الممتدة برز عندهم جمود غير معهود في النصف الأسفل من الوجه، ومعظمهم لا يمكنه التلفظ بكلمة كاملة. فقد كانوا يقولون «ملع» بدلاً من «ملعقة» و«أزق» بدلاً من «أزرق». كان لديهم عدد

محدود من المفردات، ومن الواضح أنهم كانوا يعانون من صعوبة في إصدار عدة أصوات بشرية.

أظهرت الدراسات الجينية للعائلة أن الأفراد المتأثرين يحملون تحولاً في جين لعامل النسخ FoxP2. اكتشف في أيامنا هذه أن طفرات FoxP2 موجودة لدى عديد من الأفراد الذين يعانون من مشكلات مشابهة في اللغة. الأشخاص المتأثرون بتحويلات FoxP2 لديهم تغيرات قابلة للقياس في أدمغتهم، كترقق المادة الرمادية في عدة مناطق من القشرة الدماغية، بما في ذلك منطقة بروكا. يُظهر تصوير وظائف الدماغ أثناء المهمات المرتبطة باللغة أن منطقة بروكا، شأنها في ذلك شأن مناطق أخرى مرتبطة باللغة، تكون قليلة النشاط مقارنةً بالأقرباء غير المتأثرين.

FoxP2 ليس خاصاً بالإنسان. كل الثدييات لديها FoxP2. لدى الفئران، يؤثر ال FoxP2 على صوت الصرير. الفأرة التي لديها طفرة في FoxP2 لا تصرّ بقدر الفأرة السوية، وعندما تصرّ يكون صريرها غير عادي. الطيور أيضاً لديها FoxP2. لدى بعض الطيور الصداحة، كطيور الحسون، تغني الذكور أغاني كانت قد تعلمتها من آبائها. ال FoxP2 في الدماغ ضروري لتعلم الأغنية وإنتاجها. مساهمة ال FoxP2 في التواصل الصوتي لدى كل من الثدييات والطيور لمؤشر قوي إلى أن ال FoxP2 ضروري لتنمية ملكة اللغة. لكن أكثر ما سحر المجتمع العلمي حيال ال FoxP2 كان أن الجين قد تطور وتحوّر عند الإنسان. فالطيور والفئران، بل حتى سعادين الشيمبانزي كلها لديها ذات الصيغة من عامل نسخ ال FoxP2.

لكن ال FoxP2 البشري لديه تغيرات في بضعة أحماض أمينية في البروتين. واقع أنه محفوظ إلى هذه الدرجة عند الحيوانات الأخرى (بما في ذلك أقرب أنسابنا الأحياء) يشير إلى أن هذه التغيرات قد حدثت في وقت حديث نسبياً من تاريخ تطور الرئيسات. تُظهر دراسات سلسلة الحمض النووي على بقايا من نسيج إنسان نياندرتال ودينيسوفا أن البشر البدائيين هؤلاء، الذين تزاوج معهم الإنسان الحديث *Homo sapiens*، جميعاً لديهم شكل ال FoxP2 نفسه الذي لدى الإنسان، الأمر الذي ينسجم مع إمكانية أنهم بدورهم كانوا قادرين على اللغة. لا نعلم كيف أثرت

التغييرات في بنية FoxP2 في وظيفته بوصفه عامل نسخ. لكننا نعلم يقيناً أن التغييرات لها تبعات، كما هو الحال لدى صغار الفأر التي تحمل نسخة مؤنسنة من جين FoxP2، إذ تصر بنبرة غير طبيعية في انخفاضها!14

حدد التحليل الجيني الحديث وسلسلة الحمض النووي للعائلات والأفراد الذين يعانون من اضطرابات في الكلام وراثية المنشأ عشرات الجينات الأخرى التي، كجين FoxP2، تساهم في اللغة البشرية. وأيضاً، مثل FoxP2، تكون معظم هذه الجينات ليست خاصة باللغة على نحو حصري، إذ ترتبط أيضاً بالمتلازمات الإدراكية الأخرى، ما يشير إلى أن هذه «الجينات اللغوية» تشارك أيضاً في نواح أخرى من نمو الدماغ.

قد يكون الرأي الحديث هو أن بناء الدارة الخاصة باللغة في الدماغ هو مهمة الآلاف من الجينات التي تعمل معاً، التي يشارك معظمها كذلك الأمر في بناء مناطق أخرى من الدماغ. ترمز بعض هذه الجينات لعوامل النسخ الرئيسية، مثل FoxP2، وتكون ذات أدوار تنظيمية للتعبير عن عديد من الجينات الأخرى. إن عمل كل هذه الجينات على الأحداث النمائية – مثل تكاثر الخلايا، تحديد نوع الخلية العصبية، والملاحة المحورية، وتشكيل المشبك – هو السبب لماذا تكون بعض مناطق دماغ الطفل الوليد ثرية بالخلايا والدارات (العصبية) التي ستتيح للطفل خلال نموه تعلم فهم اللغة والتحدث بها وقراءتها وكتابتها.

«كيف حالك يا قطعة المخل الصغيرة؟» عندما كانت حفيدتي تبلغ من العمر بضعة أشهر، لم تكن تجب عن هذا السؤال عندما أسألها إياه، على الرغم من أنها كانت تنظر إلي وفي بعض الأحيان تصدر أصواتاً خافتة محببة أشبه بالهديل. يحتاج الأطفال إلى سماع اللغة كي يفهموها، وعليهم ممارستها قبل أن يتمكنوا من الإجابة على مثل هذه الأسئلة بمثل ما تجيبني به الآن وهي في الثالثة: «أنا لست مخيل!» هذا هو الحال تماماً بالنسبة لأغنية طيور الحسون. فهم يتعلمون الغناء من خلال الاستماع إلى أغنية عصفور بالغ وحفظها ومحاولة إعادة إنتاجها. في بادئ الأمر، تغغم صغار الحسون، شأنها في ذلك شأن صغار البشر.

إذ ينتجون زقزقات صغيرة غير مكتملة وقطع أغنية مفككة. ولكن مع مرور الأيام،

يبدأون في الغناء بشكل أفضل وتوحيد العبارات الغنائية بعضها مع بعض. إذ يعملون على إتقان التوافق بين الذكرى المطبوعة لأغنية والدهم وبين الأغنية التي ينتجونها هم أنفسهم. بحلول الوقت الذي يبلغ فيه عمر الحسون ثلاثة أشهر، تكون أغنيته قد تبلورت، وصارت أشبه ما يكون بأغنية والده. هذا، بالطبع، مختلف قليلاً عما تفعله حفيدتي، وهو ليس مجرد تقليد، إنها تنسف فرضية سوالي من أساسها! لذا من الواضح أن ثمة شيئاً آخر يحدث في دماغها.

ثمة فترة حرجة لتعلم الأغاني عند عصافير الحسون (انظر الفصل الثامن). هل لدى البشر فترة حرجة مماثلة لتعلم اللغة؟ كثيرًا ما يُستشهد في هذا الصدد بحالة طفلة أمريكية «مستوحشة» تُدعى جيني وُلدت في عام 1957. قام والد جيني الذي كان يكره الأطفال ولا يتقبل الضوضاء بسجنها في غرفة عندما كان عمرها 20 شهرًا فقط. كان يربطها بالمرحاض أثناء النهار، وبسريرها في الليل. مُنعت من التواصل مع أي شخص، وكانت تتعرض للضرب أو للحرمان من الطعام عندما تصدر أي صوت. هو نفسه لم يتحدث معها، بل كان ينبح عليها، مثل الكلب. تم إنقاذها من قبل الشرطة ونقلها إلى المستشفى في سن الثالثة عشر. عمل معها عديد من اللغويين حتى بلغت سن الثامنة عشر، وهذا ما جعل هذه الحالة بعينها موثقة للغاية.

أصبحت جيني بارعة جدًا في التواصل الإيماني، إلا أن مهاراتها اللغوية لم تتحسن إلا بقدرٍ طفيف. المعنى الضمني لحالة جيني هو أن الإنسان، مثل العصفور، يحتاج إلى سماع اللغة وإنتاجها خلال الحياة المبكرة كي يُفسح مجالاً للصقل المناسب للمعمارية العصبية التي يمكنها فك شفرة اللغة وإنتاجها بطلاقة. بدون مدخلات، فستضم المراكز اللغوية الرئيسية، كما ظهر من مسوحات دماغ جيني. حالة جيني هي حالة طفل محروم ومضطهد وجائع للغاية، ولذا لا يمكن التوصل إلى أي استنتاجات يُعتمد بها من خلال الارتكان لهذه الحالة دون غيرها. بيد أن فكرة أن يكون ثمة فترة حرجة لاكتساب اللغة لدى البشر تنسجم جيدًا مع الحقيقة شبه اليقينية أن جميع الراشدين تقريبًا يواجهون صعوبة في تعلم اللغات الثانية أكثر من جميع الأطفال تقريبًا وأن الأطفال الصغار عادةً هم أكثر من يجد سهولةً في تحدث لغة ثانية بطلاقة ودون لكمة.

يبدأ الانحدار في اكتساب الكفاءة في لغة ثانية مبكراً، فحتى الأطفال حين يتعلمون لغتهم الأم، يبدأون في إظهار قدرة متضائلة على التمييز بين أصوات الكلام بلغة أجنبية. على سبيل المثال: يمكن لمعظم الرضع الأمريكيين الذين تتراوح أعمارهم بين ستة وثمانية أشهر التمييز بين صوتين مترابطين ارتباطاً وثيقاً في خطاب بالهندية. بيد أنهم بحلول الوقت الذي يبلغون فيه عمر السنة الواحدة لا أكثر، يكونون قد فقدوا بالفعل القدرة على معرفة الفرق. تنسجم هذه الملاحظة أيضاً مع الدراسات على الأطفال الصم الذين أتيحت لهم إمكانية السمع من خلال غرسات القوقعة. يشير هذا العمل بوضوح إلى أن الغرسات التي تم إجراؤها في وقت مبكر من الطفولة تنتج تطوراً أسرع لفهم الكلام وإنتاج لغة منطوقة بالمقارنة مع الغرسات التي تمت في وقت لاحق من الطفولة.

باختصار، كانت اللغة البشرية منعطفاً نقل نوعنا البشري من حالٍ إلى حالٍ. لم يتح المجال فحسب لنظام اتصال متطور بين جميع الناس على هذا الكوكب، بل كان أيضاً بمثابة أساس للمساعي المميزة للبشر دون غيرهم، كدراسة التاريخ والفلسفة والعلوم الطبيعية والفنون المنطوقة ونقل «الحكمة» من جيلٍ إلى جيلٍ. اللغة هي طريقتنا في تجاوز علم الوراثة وعلم الوراثة اللاجيني/فوق الجيني من خلال تسجيل المعلومات التي تعلمتها أدمغتنا عن العالم بطرق يمكن أن تؤثر في مليارات الآخرين الآن وفي الأجيال القادمة.

شكّلت اللغة بدايةً في الدماغ البشري الناشئ من خلال آلاف الجينات، التي ينظم الكثير منها الجينات الأخرى. هي تعمل معاً بالطريقة الصحيحة تماماً لبناء مجموع الدارات الدماغية التي يمكنها تعرف هذا الشكل من التواصل الفريد في بشريته وتفسيره وإنتاجه. ما تزال الخوارزميات العصبية المستخدمة لتحويل التلَفُظَات إلى لغة وفك تشفير اللغة التي نسمع أو نقرأ غامضة للغاية، وكذلك التفاصيل حول كيفية بناء الدارات العصبية. خلال سن الرضاع والطفولة، يتم تعديل الدارات في هذا النظام من خلال تجربة العالم الحقيقي للغة كما هي مسموعة وممارسة. ومع صقل الدارات وتعديلها، تتضاءل القدرة على التحدث الطليق بلغة ثانية.

إن جانبى الدماغ البشرى، كحال أدمغة جميع الحيوانات الأخرى المتناظرة ثنائياً، تكون متناظرة بدرجة كبرى لكن ليس تمام التناظر. فهما أشبه بصور مرآة مشوهة قليلاً عبر خط الوسط. أيا كانت المنطقة الموجودة على اليمين، فهي تبدو أنها موجودة على اليسار أيضاً، على الرغم من أن المنطقة الواقعة على اليسار قد تكون مختلفة قليلاً عن تلك الموجودة على اليمين. أظهرت الدراسات التشريحية التفصيلية باستخدام التصوير الحديث لسماك القشرة الدماغية وعلم الأنسجة وأنماط التعبير الجينى وأنماط الاتصالية أن القشرة الدماغية البشرية أكثر لا تناظرًا منها لدى أقرب أقاربنا، الشمبانزى. فعلى سبيل المثال: لدى الشمبانزى - كما لدينا - مناطق بروكا على الجانبين الأيمن والأيسر، لكن الشمبانزى ليس لديه تفاوت فى الحجم فى هذه المنطقة، كما هو الحال لدى البشر.

فى البشر، كما هو الحال فى جميع الفقاريات، يستشعر الدماغ الأيمن ما هو موجود على الجانب الأيسر من الجسم ويتحكم فى العضلات على هذا الجانب، ويقوم الدماغ الأيسر بالعكس تمامًا. لكن الدماغ البشرى ليس متناظرًا فى ما يتعلق باللغة. تتركز اللغة بشكل أكبر على الجانب الأيسر من الدماغ لدى معظم الناس. «*Nous parlons avec l'hémisphère gauche*» (نتحدث بواسطة نصف الكرة الأيسر) هو ما قاله بروكا عن تخصيص اللغة بين نصفي الكرة الدماغية لدى البشر. يفقد المرضى الذين يعانون من سكتات دماغية فى نصف الكرة المخية الأيسر الإحساس والتحكم فى جوانبهم اليمنى وغالبًا ما يفقدون القدرة على التواصل باللغة، فى حين يفقد المرضى الذين يعانون من سكتات دماغية فى الجانب الأيمن المكافئ الإحساس والحركة فى الجانب الأيسر من الجسم، لكنهم غالبًا ما يحتفظون بملكة اللغة كاملة.

الجسم الثفنى هو امتداد ضخم من المادة البيضاء المحتوية على قرابة 200 مليون محور عصبى ميالينى تربط نصفي الكرة المخية إحداهما بالأخرى. فى ستينيات القرن العشرين، اكتشف جراحو الأعصاب الذين كانوا يتطلعون إلى علاج

الدرجات القصوى من الصرع أنهم عندما يخترقون الجسم الثفني، فيقطعون كل هذه المحاور العصبية، فقد كانوا يوفرون راحة كبيرة لبعض حالات الصرع من خلال مداخله تبين أنها لا تسبب إلا الحد الأدنى من الاضطراب في وظائف الدماغ، رغم ضخامة هذا الطريق السريع الضخم للتواصل في الدماغ الذي كانت تقطعه. أصبح المرضى الذين خضعوا لمثل هذه الجراحة يعزفون باسم مرضى «انقسام الدماغ». من المستحيل تقريباً التمييز بين مريض منقسم الدماغ وأي شخص آخر دون اختبارات معقدة، وعديد من الأشخاص الذين لم يكن لديهم أية مشكلات عصبية أو إدراكية مشخصة تبين، بعد الوفاة، أنهم ولدوا بدون جسم ثفني!

روجر سبيري، الذي أعطانا فكرة التقارب/الولع الكيميائي (انظر الفصل السادس)، كان أيضاً مهتماً جداً بوضع نصفي الدماغ الأيسر والأيمن موضع المقارنة، وقدم له مرضى انقسام الدماغ فرصة فريدة لاستكشاف التخصيص الجانبي في الدماغ البشري. أولى المفاجآت التي قدمها له عمله على مرضى انقسام الدماغ كان اكتشاف أن اللغة لم تكن مقيدة بالكلية بالجانب الأيسر من الدماغ. وجد سبيري أن ثمة قدرة لا يستهان بها على فهم اللغة في نصف الكرة الأيمن. كان يومض بكلمة على الشاشة بحيث تكون مرئية على الجانب الأيسر من نقطة تثبيت، بحيث تُكشف الكلمة حصراً من قبل الجانب الأيمن من القشرة الدماغية للمريض.

ثم يطلب من المريض التقاط شيء من عدة أشياء أمامه. إذا أظهر، على سبيل المثال، كلمة «تفاحة» على الجانب الأيمن من الدماغ فقط، فسيلتقط مريض انقسام الدماغ تفاحة. استُخدمت مثل هذه الاختبارات لإظهار أن النصف الدماغي الأيمن يمكنه حتى فهم عبارات معقدة مثل «حاوية للسوائل». بيد أن النصف الأيسر الناطق ظل غير مدرك على الإطلاق لما كان يؤديه النصف الأيمن، ولم يتمكن المريض من تحديد سبب التقاطه التفاحة أو كوب القياس، على سبيل المثال.

في إحدى محاضرات سبيري في مادة علم الأعصاب في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، أخبر الطلاب كيف أنه ما إن أظهر صورة شهوانية ذات مرة لنصف الدماغ الأيمن لمريض بانقسام الدماغ (لم يقل بالضبط ما كانت تلك الصورة)، حتى

اعتري المريض الإحراج. شعر نصف الكرة الدماغية الأيسر أن شيئاً ما قد حدث لكنه لم يعرف ماذا، وعندما شغل المريض عن سبب احمراره وجهه، قال إنه شعر بحرج شديد، دون أن يعرف سببه.

في مرضى انقسام الدماغ، يعمل نصف الكرة الدماغية مثل كائنين منفصلين، بل قد يكون لديهم عمليات إدراكية متضاربة متبادلة تعمل في آنٍ معاً، مع انغلاق كل نصف أمام النصف الآخر. كل نصف كرة دماغية، كما وصفها سبيري: «بدأت أن لها مجالها المعرفي الخاص والمنفصل إلى حد كبير مع تجاربها الخاصة في الإدراك الحسي والتعلم والذاكرة، وكلٌ منهما كانت على ما يبدو غافلةً عن الأحداث المقابلة في نصف الكرة الآخر». عقلان شبه مستقلين في دماغ واحد.

ثمة عدم تناظرٍ جليٍّ آخر في الدماغ، ألا وهو اليدوية، أي تفضيل إحدى اليدين على الأخرى، سواء كنت تميل إلى تفضيل اليد اليمنى أم اليسرى لمعظم المهام. بمرور 15 أسبوعاً من الحمل، تحرك معظم الأجنة البشرية أذرعها اليمنى أكثر من اليسرى ويبدو أنها تفضل امتصاص إبهامها الأيمن أكثر من الأيسر. أظهر تتبع الأطفال الذين خضعوا لهذه المسوحات بالموجات فوق الصوتية أن هذا التفضيل غير المتناظر قبل الولادة يتلازم جيداً مع التفضيل اللاحق. تتفق دراسات التشريح العصبي ودراسات التعبير الجيني للأجنة على أن تخصيص جانبي الدماغ واضح من قبل الولادة.

كثيرٌ من الناس لديهم توازنٌ أكثر تكافؤاً في ما يتعلق باللغة وبتفضيلية إحدى اليدين على الأخرى، وبعض الناس لديهم عدم تناظرٍ معكوس (كأن يكون الكلام على الجانب الأيمن بدلاً من الأيسر). لا ترتبط الجوانب المختلفة لعدم تناظرية الدماغ، كهيمنة اللغة وتفضيلية إحدى اليدين، فيما بينها بارتباط وثيق، فقد يكون المرء أعسر ولكن نصف الدماغ المهيمن لغوياً لديه هو الأيمن أو الأيسر. تخصيص تفضيلية إحدى اليدين أكثر تنوعاً بكثير من تخصيص اللغة، ما يزال معظم الأشخاص اليساريين يتحدثون باستخدام نصف الكرة الدماغية الأيسر، مما يشير إلى أن مختلف الآليات النمائية قد تكون مشاركة في تخصيص مناطق الدماغ المختلفة.

بيد أنه ثمة تفاعل أيضًا، فأصحاب اليد اليسرى يميلون لأن يكون مزيد من وظائف اللغة على الجانب الأيمن من أدمغتهم. عندما قام سبيري وزملاؤه بقياس الوظائف الإدراكية المختلفة في مرضى انقسام الدماغ، لاحظ أن المرضى الذين حصلوا على درجات أعلى في المهام المعطاة للدماغ الأيسر أظهروا انخفاضًا مقابلًا في درجاتهم عن أداء نصف الكرة الأيمن، والعكس بالعكس، ما يشير إلى أن التخصيص الجانبي متغير أو مرن.. يمكن لأي من الجانبين أن يأخذ نصيبًا أكبر من الآخر. تظهر المرونة في النظام عند الأطفال الذين يعانون من إصابة في الجانب الأيسر من الدماغ في سن مبكرة جدًا. يمكن للقشرة الدماغية اليمنى أن تتكفل باللغة، وغالبًا ما تصبح مهارات اللغة لدى هؤلاء الأطفال طبيعية. لكن إذا حدثت إصابة مماثلة لدى شخص راشد، فعادةً ما تكون الآثار على اللغة عميقة ولا يمكن إصلاحها.

قد يتكهن المرء بأن التخصيص الجانبي لأدمغتنا مرتبط بتخصيص أحشائنا. كل شخص تقريبًا لديه قلبه ومعدته وطحاله في الجانب الأيسر من أجسامهم، في حين يكون الكبد والمرارة والزائدة الدودية في الجانب الأيمن، إضافةً إلى ما لا يحصى من اللاتناظرات الأخرى بين اليسار واليمين في النظم المعوية والوعائية. من المدهش أن هذا اللاتناظر بين اليسار واليمين في أجسامنا يبدأ بالتلويع ببعض الأهداب في قرابة الأسبوع الثالث من الحمل، في وقت تكون المفيدة، عندما تبدأ خلايا الأديم المتوسط في الهجرة داخل الجنين عند العقدة (انظر الفصل الأول).

يميل الضرب المتزامن للأهداب عند العقدة إلى دفع السائل خارج الخلوي في العقدة من اليمين إلى اليسار. يذوب في هذا التدفق الأيسر المستمر بروتين مفرز يسمى «العُقدي/Nodal» نسبةً إلى العقدة. نتيجة لهذا التدفق اليساري، تتلقى الخلايا الموجودة على يسار العقدة كمية أكبر من الإشارة العقدية من تلك الموجودة على اليمين، ما يؤدي إلى تفاعل متسلسل للأحداث التي توزع أحشاءنا بشكل غير متناظر. تحدث حالة نادرة جدًا تسمى «انقلاب الموضع» عند البشر عندما تتعطل الجينات المشاركة في الحركة الهدبية في العقدة. ينطوي انقلاب الموضع على انعكاس كامل من اليمين إلى اليسار لجميع الأعضاء الداخلية.

لدى الأشخاص الذين يعانون من انعكاس الموقع، لا تتغير العلاقة بين الأعضاء بأي طريقة جوهريّة، إنها ليست سوى صورة معكوسة، ومعظم الأشخاص الذين لديهم انقلاب الموضع لا يعانون من مشكلات طبية محددة. ماذا عن دماغ الشخص الذي لديه انقلاب في الموضع.. هل ينعكس أيضًا؟

لا، لا ينعكس! فمعظم الأفراد من ذوي انقلاب الموضع يتحكم نصف دماغهم الأيسر بمعظم جوانب اللغة وهم يمينون. لذا يبدو أن التخصيص في مناطق الدماغ يحدث بشكل مستقل عن تخصيص أحشائنا.

إذا ماذا نعرف عن تطور التخصيص في الدماغ؟

أولاً، ليس التشابه بين التوائم المتطابقة في ما يتعلق بتخصيص الدماغ ووظيفته بأعلى بكثير مما هو الحال لدى التوائم غير المتطابقة. يشير هذا إلى أن الجينات تلعب دورًا ضئيلاً جدًا في التباين في تخصيص المناطق القشرية. بالنسبة للغة ولتفضيلية اليد، ثمة بدلاً من ذلك افتراض أن تعرض الجنين للهرمونات الجنسية الستيرويدية أثناء الحمل، والتي قد تؤثر على النمو الجنساني، قد يكون له أيضًا بعض التأثير على التخصيص الجانبي. وهذا يتناسب مع حقيقة أن الرجال أكثر ميلاً من النساء لأن يكونوا يساريين. والنساء في المتوسط أكثر ثنائيةً بقليل من الرجال في ما يتعلق باللغة، وبالتالي غالبًا ما تعاني النساء من انهيار لغوي أقل عندما يتعرضن لسكتات دماغية في الجانب الأيسر من الدماغ.

يبقى التخصص مليئًا بالألغاز.. يبدو أن المورثات تلعب دورًا ثانويًا، ويبدو أن التعرض الهرموني في الرحم يلعب دورًا ما. يكاد يكون من المؤكد أن تجربة العالم تلعب دورًا أيضًا. فمثلاً: الضغط الاجتماعي للاعتماد على اليد اليمنى لا اليسرى، والذي حدث في الولايات المتحدة في العقدين الثاني والثالث من القرن العشرين (ويستمر في بعض الأماكن في العالم)، يجبر اليساريين بالفطرة على تعلم الكتابة بأيديهم اليمنى.

علم التخلق

علم التخلق هو دراسة كيفية تشغيل الجينات وإيقافها بوسائل لا تتضمن تغييرات في تسلسل الحمض النووي. التغييرات في تسلسل الحمض النووي (أي التغييرات الجينية التي يمكن أن يرثها الجيل القادم) هي ما بُنيت عليه نظرية التطور الحديثة. التغييرات الجينية، على سبيل المثال، ضرورية لبناء أدمغة الإنسان بدلاً من أدمغة القرد في البشر. في المقابل، تتضمن التغييرات اللاجينية الربط الكيميائي للميثيل (CH_3) والأسيتيل (CH_3CO) ومجموعات كيميائية صغيرة أخرى بالحمض النووي أو بالبروتينات المسماة «الهستونات» التي تحزم الحمض النووي في كروموسومات. يمكن أن تؤدي إضافة مثل هذه المجموعات إلى تغيير الطريقة التي تنشط من خلالها الجينات عبر فترات طويلة من الزمن.

على سبيل المثال: يمكن ربط مجموعات الميثيل بشكل مباشر وثابت بالحمض النووي وبالتالي يمكن أن تؤثر في التعبير عن الجينات القريبة خلال عمر كامل. مجموعة واحدة من التغييرات اللاجينية للحمض النووي والهستونات التي تحدث أثناء التطور تقوم بتنشيط الجينات المشاركة في التمايز العصبي وكبح الجينات المشاركة في التكاثر. لذا فإن هذه التغييرات تساعد في التحكم في توقيت نمو الدماغ. لهذا السبب، يُعتقد أن العيوب في إجراء هذه التغييرات اللاجينية تؤدي إلى بعض أورام المخ.

من المعروف منذ زمن طويل أن الهرمونات الجنسية الستيرويدية تؤثر في تطور الاختلافات بين الجنسين في أجسام وأدمغة جميع الفقاريات تقريباً، فضلاً عن تأثيرها في التخصيص في الدماغ، مثلما ذكرنا للتو. يثير التعرض قبل الولادة لهذه الهرمونات تغييرات لاجينية في كروموسومات خلايا الدماغ النامية. تقوم الأم الحامل باستمرار بنقل الإشارات إلى الجنين عبر المشيمة على شكل هرمونات وعناصر غذائية وجزيئات أخرى نشطة بيولوجياً. نتيجة لذلك، يحصل الجنين الناشئ في الداخل على بعض المعلومات حول الظروف البيئية في الخارج.

على سبيل المثال: من شأن العناصر الغذائية المختلفة (أو عدم وجودها) في النظام الغذائي للأمهات، ومستوى الأكسجين، ومستويات الإجهاد والكحول والأدوية

أن تغير نشاط الإنزيمات التي تضيف أو تزيل مجموعات الميثيل والأسيتيل إلى الكروموسومات وبالتالي تغير طريقة التعبير عن الجينات مع تطور الدماغ وأدائه وظائفه لاحقًا.

قد تسمح المعلومات المنقولة بهذه الطريقة اللاجينية من الأم إلى الجنين للكائن الحي النامي بتبني سمات أكثر مناسبة للبيئة التي تمر بها والدته، ولكن مثل هذه التغييرات اللاجينية قد يكون لها عواقب سلبية إذا تغيرت البيئة. يتم إزالة معظم التغييرات اللاجينية من الحمض النووي في المراحل الجنينية المبكرة، بحيث يبدأ الجيل التالي بالحمض النووي البكر الذي يمكن تعديله لاجينياً، لكن جزءاً صغيراً من هذه التغييرات يفلت من المحو. وبالتالي، يمكن لجيل واحد أن يؤثر في الأجيال التالية بطريقة تنطوي على نشاط جيني ولكنها لا تتضمن تغييرات في تسلسل الحمض النووي.

تمت دراسة التغييرات اللاجينية التي تحدث استجابةً للمجاعة عند الديدان السلوكية في المختبر. في العالم الحقيقي، تعيش هذه الكائنات حياة رغد أو قحط. فقد تولد في ظل إمدادات غذائية تستمر لأجيال عديدة من حياتها القصيرة (أقل من ثلاثة أسابيع)، أو قد تولد عندما تنضب الإمدادات الغذائية. إذا تم تجويع الديدان السلوكية في المختبر لجيل واحد، فستتأثر الأجيال القادمة بهذا التجويع. في ظل ظروف المجاعة، تظهر مجاميع من الديدان الخيطية الأكثر صلابة والأطول عمراً مقارنةً بالديدان الخيطية التي تولد في أوقات الوفرة. يتم الحفاظ على هذه الحالة عبر الأجيال من خلال التغييرات اللاجينية التي تشبه أثر المجاعة في الذاكرة. تذكرنا هذه التجارب على الديدان بالتجارب الوحشية التي أجريت على السجناء الهولنديين خلال الحرب العالمية الثانية لمعرفة كيف سيعيش الناس على ثلث كمية السعرات الحرارية التي يستهلكها البشر في المعتاد.

بعد الحرب، تمكن العلماء من دراسة الأطفال الذين ولدوا أثناء المجاعة القسرية. كانوا أصغر من المتوسط، على الرغم من أنهم لم يتعرضوا للتجويع بعد الولادة. إضافةً إلى ذلك، فقد كان أطفال هؤلاء الأطفال أصغر أيضاً. تشير السجلات

التفصيلية عن المجاميع البشرية التي تعرضت لهذه الحالة وغيرها من حالات نقص التغذية إلى أن جوع الأمهات أثناء الحمل يرتبط أيضا بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والاستقلاب، مثل مرض السكري، لدى الذرية.

من بين فئران المختبر، ثمة بعض الأمهات اللواتي يملن بطبعهن إلى أن يكن شديداً التنبه والملاطفة إزاء حديثي الولادة، فهن يلعقنهم ويعتنين بهم على نحو لا يكاد ينقطع طوال فترة الرضاعة. فلنسمهم «كثيرات اللعق». وثمة فئران أخرى، «قليلات اللعق»، أقل اهتماماً بكثير بصغارها. تميل إناث الفئران البالغة التي تربيها الأمهات قليلات اللعق إلى أن يصبحن أنفسهن قليلات اللعق، في حين تكون الأمهات الفئران كثيرات اللعق، على وجه الإجمال، قد تربي من قبل أمهات كثيرات اللعق. يمكن كسر هذه الدورة عن طريق التبني التهجين، كأن يوضع فأر وُلد للتولأم قليلة اللعق في قمامة من الفئران حديثة الولادة لأم شديدة اللعق، حيث ستصبح هي نفسها شديدة اللعق وتنقل هذه السمة إلى بناتها. لكن مثل هذا التبني الهجين نادراً ما يحدث في العالم الحقيقي، لذا تعزز التأثيرات المبكرة لاهتمام الأمهات (أو عدمه) استمرار هذه السمات عبر الأجيال.

أظهرت دراسات التغيرات في مثيلة الحمض النووي في الفئران حديثي الولادة أن مئات الجينات يتم تنظيمها بشكل تفاضلي عن طريق اللعق والعناية. يؤثر عديد من هذه الجينات في نمو الدماغ وتطوره. ترتبط بعض التغيرات السلوكية في الفئران التي تنشأ عند الأمهات قليلات اللعق أو كثيراته بتغيرات في التعبير عن الجينات المشاركة في مستويات هرمون التوتر في الدماغ. تتسبب الظروف البيئية الضاغطة في أن تقضي الفئران الأم وقتاً أقل في لعق صغارها والعناية بها، وهو عامل ضغط على الجراء، ما يدفع دوائر التوتر لديهم لأن تكون مفرطة في ردود الفعل وتصبح أقوى. وهكذا، تميل الفئران الناشئات في كنف أمهات قليلات اللعق والعناية إلى أن تصبح سهلة التوتر عندما تنضج وتكون أكثر قابلية للخوف من الفئران التي تنشأ في كنف أمهات يقظات ومعتنيات.

يميل البشر الراشدون الذين نشأوا بأقل قدر من الرعاية والاهتمام بدورهم إلى

تسجيل درجات أعلى في مؤشرات الخوف والعواطف السلبية والانكباح الاجتماعي، مما يشير إلى تغييرات طويلة الأمد وربما لاجينية في نمو الدماغ. كما ارتبط الحرمان الشديد من الرعاية الأمومية، كما هو الحال مع المواليد الذين نشأوا في بعض مؤسسات حضانة الأطفال، بتغيرات في مورفولوجيا/تشكل الدماغ التي لم تتمكن سنوات الإثراء البيئي اللاحقة من أن ترجعها إلى السواء، ولو أن الرعاية المرفهة والمتجاوبة من قبل مقدم رعاية الأطفال يمكن أن تصلح بعض الآثار العاطفية لمثل هذا الحرمان المبكر.

قد تترك التجارب المؤلمة عند الراشدين أيضًا بصماتها على الإبيجينوم (وهو سجل كل التعديلات الكيميائية التي تنظم نشاط الجينات (أي التعبير عنها). المترجم). في الفئران المختبرية، يؤدي تكييف الخوف (أي قرن صدمة كهربائية بمنبه لم يكن لولاها ليكون مخيفًا) إلى تغييرات في مثيلة مئات الجينات وبالتالي يسبب تغييرات في التعبير عنها. حتى أن الدراسات التي أجريت على الفئران أشارت إلى أن تكييف الخوف يمكن أن يرثه الجيلان المقبلان من خلال آليات الوراثة اللاجينية. على سبيل المثال: من شأن ربط رائحة بصدمة كهربائية عند أحد الوالدين أن يحيز ذرية ذلك الفأر لتكون خائفة من تلك الرائحة، ولو أنها لم تشم رائحتها من قبل.

في منزلنا، غالبًا ما نناقش رهاب العناكب، خاصةً العناكب الكبيرة المشعرة سريعة الحركة. دُعِرت ابنتي عندما صادفت عنكبوتًا على نحو غير متوقع بينما كانت تحمل ابنتها، التي كانت تبلغ من العمر عامين في ذلك الوقت. صارت حفيدتي الآن تشعر بالرعب إزاء العناكب الكبيرة المشعرة. عندما سألت ابنتي كيف طورت الخوف، لم تستطع التذكر، إلا أن زوجتي تصرخ أيضًا عندما ترى عنكبوتًا كبيرًا، لذا أظن أنها ربما تعلمته من والدتها. لكن زوجتي تزعم أنه لم يعلمها أحد. تقول إنها كانت تخاف غريزيًا. في الواقع، هي تحتاج بأنه من المنطقي أن يخاف المرء من الثعابين والعناكب، وأنه إذا لم يكن هذا الخوف مبرمجًا فينا أسبقيًا، سواء على نحو جيني أو فوق/غير جيني، فإنه ينبغي أن يكون كذلك!

التنوع

يمكن التعرف على التفرد البشري لأدمغتنا من خلال ملامحها التشريحية المشتركة، بيد أنه ثمة قدر هائل من التباين بين أدمغة البشر. تظهر مقاييس عديد من السمات التشريحية للقشرة الدماغية أن أدمغة الإنسان أكثر تنوعاً من أدمغة الشمبانزي من حيث الشكل والحجم وسماكة مختلف المناطق القشرية. حجم الدماغ وحده يمكن أن يختلف بين البشر بمقدار الضعف، ويختلف حجم المناطق الدماغية عادةً بمثل هذا المقدار. يوجد أدنى قدر من التباين في تشريح الدماغ عند التوائم المتطابقة.

ومع ذلك، تظهر دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي لرضع التوائم المتطابقة أنه يمكن استخدام الاختلافات في أنماط الانثناءات القشرية الدماغية للتمييز بين التوائم بدقة 100%، تماقاً مثلما تُستخدم الاختلافات في بصمات أصابعهم للغاية ذاتها. إن تشابه أدمغة التوائم المتطابقة أكثر من أدمغة التوائم غير المتطابقة هو نتيجة مكونات موروثية تفسر تباين تشريح الدماغ، لكن الاختلافات الدماغية العديدة المرئية بين أدمغة التوائم المتطابقة فتنجم عن مكونات مكتسبة أو عرضية لتشريح الدماغ.

تخيل أنك تتنّى بيتزا كبيرة وتطويها، وهي في الواقع بحجم قشرة دماغية غير متثنية، لتتسع لها جمجمة الإنسان. تُلفف القشرة الدماغية نفسها بطريقة منسقة أثناء نموها. نتيجة لذلك، يمكن ملاحظة بعض التلافيف والأتلام لدى الجميع تقريباً وهي متسقة بما يكفي من فرد إلى فرد لثُعرَف بأسماء فريدة. فعلى سبيل المثال يفصل التلم المركزي الذي يقع بالقرب من الخط الفاصل بين القشرة المحركة الأساسية والقشرة الحسية الجسدية الأولية، الفص الجبهي عن الفص الجداري. لكن البرنامج المسؤول عن لفلة البيتزا ليس محكماً تمام الإحكام، ولذا تتفاوت التلافيف والأتلام في العمق والطول والمسار الدقيق، وثمة عديد من التلافيف والأتلام الأصغر - على طول تلافيف القشرة الدماغية - التي تكون غير متسقة إلى درجة أن ليس لديها أسماء.

ومن الجدير بالذكر أن أجزاء الدماغ التي تكون فيها الالتفافات أكثر تشابهاً بين

الناس (على سبيل المثال، التلم المركزي) هي الأقرب إلى أجزاء القشرة الدماغية البشرية الأكثر تشابهاً في الحجم والشكل مع تلك الموجودة في الرئيسيات الأخرى، وبالتالي، من المفترض أن تكون أقدم المناطق من الناحية التطورية في القشرة الدماغية. وعلى النقيض من ذلك، توجد المناطق الأكثر تبايناً في التلافيف في مناطق الارتباط الأعلى مستوى في القشرة الدماغية (أي المناطق التي توسعت وتطورت بسرعة في البشر). قد يكون الاختلاف الأكبر في أجزاء القشرة الدماغية الأحدث والمعنية بهذه المعالجة عالية المستوى بسبب التاريخ التطوري الأقصر لهذه المناطق مقارنةً بالمناطق الحسية والحركية الأولية الأكثر قدمًا.

تغير وجوهنا مع تقدمنا في العمر، وكذلك أدمغتنا. تعلم الفنانون وبرامج الكمبيوتر تقديم تنبؤات معقولة حول كيف يمكن لطفل في سن العاشرة أن يبدو في سن الأربعين. يمكن إجراء تنبؤات مشابهة حول الطريقة التي يتغير بها الدماغ على مر السنين. تشير دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد الأنماط إلى أنه ما بين سن الثالثة و سن العشرين تحدث بالفعل العديد من التغييرات التي يمكن التنبؤ بها في الدماغ. فمثلاً تميل المساحة السطحية للقشرة الدماغية، التي يتم قياسها كما لو كانت مستوية وغير متلففة، إلى الزيادة بين سنّي الثالثة والحادية عشر، قبل أن تنخفض بعد ذلك من سن المراهقة إلى مطلع سن الرشد.

تُظهر مناطق الارتباط الأعلى في القشرة الدماغية أكبر تمدد بعد الولادة، وتُظهر مختلف الأجزاء الفرعية من القشرة باستمرار مسارات مختلفة عن بعضها البعض. التغييرات في بنية الدماغ ما بين سن الثالثة و سن الأربعين كبيرة نسبياً، لذلك من السهل التمييز بين دماغ الأطفال الصغار ودماغ الراشدين. ولكن لأن عديداً من هذه التغييرات يمكن التنبؤ بها نسبياً، يمكننا أخذ هذه الاتجاهات في الاعتبار عند قياس التباين. إذا فعل المرء ذلك، فسيلاحظ أن الاختلاف بين أدمغة أفراد البشر الراشدين أكبر بكثير من الاختلاف بين أدمغة نفس الأفراد وأدمغتهم المتوقعة بناءً على فحوصات التصوير بالرنين المغناطيسي للأطفال الصغار. تشير هذه الملاحظة إلى أن التجربة في عالم ما بعد الولادة لا تؤثر بشكل كبير على البنية التشريحية العصبية الأساسية للقشرة الدماغية.

نحن لا نعرف لماذا تكون الأدمغة البشرية على هذا القدر من التفاوت والتنوع فيما بينها. لعلها مسألة حظ. يتخلل التطور عامل الصدفة، بدءًا من ثوماض الجينات إلى تحديد إذا ما كانت الخلية الجذعية العصبية ستقسم مرة أخرى أم لا (انظر الفصل الثالث). قد تكون بعض الاختلافات بين أدمغة التوائم المتطابقة ناجمة عن أن التعبير المنسق عن الجينات ليس نقيًا تمام النقاوة. قد تنتج الاختلافات الأخرى بين أدمغة التوائم المتطابقة عن الاختلافات المكتسبة عشوائيًا في الجينومات. التوائم المتطابقة لديها الآلاف من اختلافات التسلسل الصغيرة في الحمض النووي الخاص بها، والتي تنشأ من خلال أخطاء التكرار وأحداث الطفرات. قد تؤثر هذه التغييرات في تعبير عديد من الجينات أو وظيفتها.

تعني الوراثية العالية لعديد من المتلازمات العصبية أنه عندما يعاني أحد التوأمين من مثل هذه المتلازمة، يعاني التوأم الآخر عادةً أيضًا. بيد أنه قد يعاني أحد التوأمين المتطابقين من مثل هذه الحالة ولا يعاني منها الآخر. يمكن لعلماء الوراثة استخدام هذه التوائم المتطابقة المتباينة للبحث في أعماق جينوماتها على أمل العثور على تلك الجينات النادرة التي تصادف أنها مختلفة بين التوائم وبالتالي ربما تلعب دورًا في أمراض عصبية مثل الفصام والتوحد والاضطرابات ثنائية القطب، إضافةً إلى مجموعة متنوعة من الأمراض الجسدية.

الشخصية ودماع الإنسان

تتفاضل الشخصية وشخصية دماغ الإنسان بين البشر. فبعض الناس أكثر خجلًا من غيرهم، والبعض الآخر أكثر عنادًا، وغير هذا وذاك أكثر تعاطفًا، وغيرهم يواجه صعوبات اجتماعية، أو يتسم بالحذر، في حين ينشرح صدر البعض لاتخاذهم المجازفات، وهلمّ جزًا. يتم بناء كامل شخصية الشخص من تركيبات من عديد من هذه السمات. لدى الراشدين، تكون سمات الشخصية مستقرة نوعًا ما من عام إلى آخر، على الرغم من أن إصابات الدماغ والأمراض التنكسية العصبية يمكن أن تغير شخصية الإنسان الراشد على نحو عميق ومفاجئ. يبدو أن الشخصية تتغير بسرعة أكبر عند الأطفال والمراهقين. ومع ذلك، تظهر الدراسات الممتدة زمنيًا أن الناس

يتجهون عموماً في اتجاهات متشابهة بعد بلوغهم سن الرشد. فمثلاً يصبح معظمهم تدريجياً أقل بحثاً عن الخصام وأكثر استقراراً من الناحية العاطفية مما كانوا عليه عندما كانوا يافعين.

لدراسة الشخصية، يستخدم عديد من علماء النفس البريطانيين والأمريكيين علاماتٍ لتقييم خمس ميولٍ وسماتٍ، تمّ تحديدها من خلال تحليلات متعددة العوامل. توضح هذه العلامات جلّ التنوع والتباين في أنواع الشخصية التي تهدف الاختبارات إلى تقييمها. لأن هذه العلامات تتضمن الإجابة لغويّاً على الأسئلة، فلا يمكن إجراء مثل هذه الاختبارات للرضع. إذاً، كيف يمكن تقييم إذا ما كان لدى الأطفال حديثي الولادة شخصياتٍ بالفعل؟ الرضع لديهم ما يسميه علماء النفس «المزاج»، كأن يكون الطفل سهل التشبث أو كثير التشبث، مندفعاً أو مقيّداً، خائفاً أو لا يعرف الخوف. يُعتقد أن عناصر المزاج يمكن اعتبارها بوادر لسمات الشخصية الخمس الكبرى. فمثلاً: أظهرت الدراسات الممتدة زمنياً على الأطفال الصغار الذين أعطيت لهم العلامات على مقياس الانكباح والانطلاق (الذي يأخذ في الاعتبار درجات الحذر والخوف وتجنب غير المألوف) أن الصغار الأكثر «تقيّداً وانكباحاً» كانوا أكثر عرضةً لأن يصبحوا أكثر انطوائية عندما يكبرون. وجدت دراسةً حديثة قامت بقياس أنماط النشاط لدى الصغار البالغين من العمر شهراً واحداً علاقةً متبادلة بين هذه الأنماط وأوجه المزاج.

تقول أنشودةٌ مقفاةٌ تغنى لأطفال مدارس الحضانة أن طفل الأربعاء ما أثقل همّه وأن طفل الجمعة ما أعظم حبه وعطائه. لكن التعبير المبكر عن المزاج وحقيقة أن التوائم المتطابقة، حتى تلك التي انفصلت عند الولادة، تميل إلى أن يكون لديها شخصيات أكثر تشابهاً من التوائم غير المتطابقة كما أظهرت الاختبارات التي أجريت عليها في سن الرشد، تشير إلى أن بعض جوانب الشخصية على الأقل لها أساس وراثي، إلا أن علم الوراثة لا يفسر التفاوتات في شخصيات التوائم المتطابقة، والتي تظل واحدةً من أكبر الاختلافات بينهما. هم يتشابهون شكلاً أكثر مما يتشابهون سلوكاً.

مزاج الطفل الصغير هو مجرد مؤشر تقريبي، وليس محددًا صارمًا، للشخصية. كثير من الناضجين الأكثر أريحية والالين عريكة كانوا الأطفال الأكثر عنادًا. تفسر الوراثة أقل من نصف التباين المشاهد في سمات الشخصية الخمس الكبرى. حددت دراسات الجينوم التي تربط التغيرات الجينية بسمات الشخصية مئات المتغيرات الجينية التي ترتبط بسمات الشخصية، ولو أن أيًا منها لا يبدو مؤثرًا بشدة. إذا كانت الجينات مسؤولة عن بعض التباين في الشخصيات بين الناس، فما الذي يفسر بعضه الآخر؟ نحن بعيدون عن الفهم التفصيلي لمكونات الشخصية وكيف يتم تمثيلها في أدمغتنا، إلا أن الآليات غير الوراثة تلعب دورًا بالتأكيد.

الخبرة والحرمان

زار الفصل الثامن هذا الموضوع في سياق تجارب الحرمان البصري لهوبيل وفيزل وآثارها على ثنائية عينية القشرة البصرية خلال فترة حرجة من الحياة المبكرة بعد الولادة. ومع ذلك لا يستطيع حتى طبيب التشريح العصبي الممارس تمييز دماغ الشخص المكفوف خلقًا بسهولة عن دماغ الشخص ذي البصر الطبيعي. من الواضح أن غياب الاختلافات الهيكلية العيانية لا يعني أنه لا توجد اختلافات في البنية المجهرية للدماغ أو الاتصالات الوظيفية له. يمكن أن تبدو نفس مناطق الدماغ متشابهة إلا أنها تعمل بطرق مختلفة جذريًا لدى أشخاص مختلفين.

فعلى سبيل المثال: تصبح القشرة البصرية للمكفوفين خلقًا نشطة عندما يقرؤون بأصابعهم بطريقة بريل (للطباعة بالنقط النافرة). هذا لا يحدث في الأشخاص المبصرين. تصبح القشرات البصرية لدى الأشخاص المكفوفين نشطة أيضًا عندما يسمعون الأصوات واللغة، في حين أن تلك الخاصة بالأشخاص المبصرين لا تكاد تنشط، هذا إن تنشطت، عن طريق المدخلات السمعية أو الحسية الجسدية. تتسق مع هذه الملاحظات نتائج التجارب باستخدام تقنية تسمى «التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة»، والتي تتضمن ارتداء خوذة مع بضعة مغناطيسات كهربائية موضوعة في مواضع مناسبة والتي يمكن تشغيلها لفترة وجيزة.

يؤدي هذا النبض المغناطيسي إلى تعطيل النشاط العصبي بشكل عابر في مناطق

قشرية مختارة لدى البشر، وعندما يتم تطبيقه على القشرات البصرية للأفراد المكفوفين، يعرقل تدفق محادثتهم، في حين أنه ليس لديه مثل هذا التأثير على الأشخاص المبصرين. تظهر الدراسات على أدمغة الأطفال المكفوفين أن قشراتهم البصرية تستجيب جيدًا للغة بدءًا من سن الرابعة. يبدو من المحتمل أن القشرة البصرية تستجيب للصوت ولمس حتى عند الولادة، وأنه خلال السنوات القليلة الأولى من الحياة، تقضي المدخلات البصرية الفاعلة على هذه المدخلات غير البصرية أو تقمعها عند الأطفال المبصرين، في حين يتم الحفاظ عليها عند الأطفال المكفوفين.

التغيرات في القشرة البصرية التي تظهر في المكفوفين خلقًا هي على النقيض مما يحدث في الأفراد الذين يصابون بالعمى وهم بالغون. فالقشرة «البصرية» لدى الفئة الثانية تفشل في إظهار ردود فعل على اللغة المنطوقة، حتى بعد عقود من العمى. وعندما تتم استعادة البصر للأشخاص الذين كانوا مكفوفين منذ كانوا رضعًا، فإنهم لا يرون مثل أولئك الذين استعادوا بصرهم بعد العمى بالغٍ البدء، ما يشير إلى وجود فترة حساسة خلال بداية الحياة عندما تصبح القشرة البصرية لدى المكفوفين أكثر تركزًا للاستخدامات الأخرى، وبالتالي أقل قدرة على معالجة المعلومات البصرية المفيدة ونقلها.

والاستنتاج الذي يمكن أن يستخلصه المرء من هذه النتائج هو أن القشرة البصرية لا يتحتم عليها بالضرورة أن تكون «بصرية»، إذ يمكنها أن تعالج المعلومات المفيدة الأخرى التي تعبر طريقها. قد يكون هذا بالفعل صحيحًا لكل منطقة من مناطق القشرة الدماغية. في الواقع، قد يكون من المنطقي النظر إلى مختلف مناطق القشرة بوصفها مناطق معالجة متنوعة وليس بوصفها مناطق ثابتة الوظيفة أو قائمة على المشروطية.

ومع ذلك، فليس ثمة من ينكر أن منطقة برودمان 17 (المعروفة أيضًا باسم القشرة البصرية الأولية، أو V1) تتلقى كمية هائلة من المدخلات المحورية من الخلايا العصبية التي تحمل عادةً معلومات بصرية. تغذي معظم المخرجات من

شبكة العين المسارات إلى V1a. لدى الأشخاص المكفوفين، لا يتم تنشيط هذه المدخلات من خلال مشاهد من العالم، ولذا فهي لا تحمل أي معلومات مرئية. على الرغم من استخدام القشرة البصرية لمهام أخرى، فإن هذا النقص في الخبرة البصرية لديه تأثير كبير في التشريح المجهرى (V1a)، إذ يقلل من سماكة مادتها الرمادية. تنحسر V1a بسرعة لدى المكفوفين أثناء الطفولة ولا تتغير بعد ذلك بشكل كبير.

كما قد يتوقع المرء، لا يحدث هذا الترقق في القشرة البصرية للفرد المصاب بالعمى بالغى البدء. لكن يميل المكفوفون خلقياً، في نوع من المعاوضة، إلى أن يكون لديهم مناطق أخرى من القشرة الدماغية أكثر سمكاً من تلك الخاصة بالمبصرين، وثمة عديد من الاختلافات بين المكفوفين والمبصرين في ما يتعلق بالاتصال الوظيفي بين مناطق القشرة الدماغية.

عملت ماريان دايموند (1926 - 2017) في جامعة كاليفورنيا، بيركلي، وكانت مفتتنة بشكل خاص بمسألة كيفية تأثير تجربة ما بعد الولادة على البنية المجهرية للقشرة الدماغية. قالت إنها انجذبت لأول مرة إلى هذا السؤال من خلال قصة رواها دونالد هيب (انظر الفصل الثامن). على ما أذكر، كانت القصة كما يلي:

ذات يوم أحضرت إلى المنزل زوجاً من الفئران الصغيرة كي تكون حيوانات أليفة لأطفالي. تم تسميتهما ويلي وجوناثان (الفئران وليس الأطفال). أحب أطفالي هذه الفئران، كما أحببت الفئران أطفالي. كان ويلي وجوناثان يتراكضان في المنزل، وكان الأطفال يلعبون معهما طوال الوقت. اعتقدت أن هذه الفئران الأليفة المحظوظة قد استفادت من حياة غنية ومثيرة للاهتمام مقارنةً بأشقائهم المساكين الذين لدي في المختبر، والذين ما يزالون يعيشون في أقفاص. لذلك، قررت أن أتحدى فئران أطفالي ضد أشقائهم الذين نشأوا في المختبر في مسابقة الركض في المتاهة. أيهما سيتعلم الطريق إلى الطعام بشكل أسرع؟ كان تخمينك صحيحاً، فقد تبين أن فئران المختبر ليست بنذ على الإطلاق مع الفئران الأليفة.

عندما سمعت دايموند هذه القصة وتحذت إلى زملائها، قرروا محاولة تكرار تجربة هيب للفئران باستخدام نهج علمي مضبوط. وضعوا الفئران الصغيرة في

نوعين من الأقفاص: «أقفاص الإثراء» التي كانت مملوءة بالألعاب وتضم مستعمرة من 12 فأزا، و«أقفاص مجدبة» لا تضم أي فئران أخرى وليس فيها ألعاب. بعد بضعة أشهر، تم اختبار الفئران على متاهات المختبر، وتماثا مثلما كانت ستبنى قصة هيب عن فئران الحيوانات الأليفة، فقد كان أداء الفئران الفغنة أفضل بكثير.

بعد ذلك فحصت دايموند أدمغة الفئران الفغنة والففكرة تحت المجهر، فوجدت انخفاضًا ملحوظًا في سمك عديد من المناطق القشر دماغية عند الفئران الفقيرة. كان الانخفاض 6% فقط في المتوسط، لكنه كان متسقًا من حيوان لآخر وعلى مساحات كبيرة من القشرة. تحت المجهر، أمكن رؤية القشرات الدماغية للفئران الفغنة كيف أنها تحتوي على خلايا عصبية أكبر مع تغصنات أطول وعدد أكبر من المشابك العصبية، وكان ثمة كمٌ أوفر من الخلايا الدبقية. كما أدى التخصيب البيئي إلى زيادة الأوعية الدموية في القشرة، مما ساعد على توصيل الأكسجين والمغذيات إلى الخلايا العصبية.

أظهرت دايموند أنه يمكن العثور على تغيرات في البنية القشرية عن طريق تعريض الفئران في أي عمر لبيئة غنية لعدة أيام، ولكن تمت مشاهدة أكبر الآثار عندما كان عمر الفئران بين 60 إلى 90 يومًا أثناء التعريض. هذه فترة من التطور الطبيعي والتي تتسم بطغيان وتيرة فقدان المشابك على وتيرة تكوينها. لذلك يُعتقد أن البيئة المدعّمة ستحايد هذا الاتجاه التنازلي من خلال زيادة استقرار المشابك الجديدة والنشطة.

تشير الأبحاث الحديثة حول آثار الإثراء البيئي في بنية الدماغ ووظيفته إلى أن الإثراء البيئي يؤدي إلى مرونة أكبر للدماغ في مواجهة آثار الأذية والعمر وبعض أنواع الخرف. ومن المرجح أن تنطوي الآليات الأساسية للحرمان على استراتيجيات لإضعاف المشابك العصبية والقضاء عليها، في حين أن آليات التخصيب تنطوي أيضًا على استراتيجيات لتعزيز المشابك العصبية وصيانتها. الفكرة هي أن الخبرة الأكثر ثراء تحفظ وتثري الصلات بين العصبونات في المناطق التي تشارك في هذه التجارب من القشرة الدماغية. لذا فقد يتوقع المرء أن بعض الاختلافات في السماكة

القشرية التي تظهر في أدمغة التوائم المتطابقة ترجع إلى تجاربهم المختلفة في العالم.

أجريت دراسة أساسها التصوير بالرنين المغناطيسي لدماعي توأمين متطابقين نشأ كلاهما في نفس المنزل، استمر أحدهما في التدريب على البيانو وأصبح بارعا للغاية في حين توقف الآخر عن التدريب مذ كان طفلاً. على الرغم من أن حجم العينة ليس ضخفاً، فإن هذه الدراسة قد كشفت أن التوائم النشطة موسيقياً لديها سمك قشري أكبر في المناطق السمعية الحركية من القشرة الدماغية. في حين أن عدم الاستخدام يمكن أن يؤدي إلى انخفاض نسبي في سمك مناطق قشرية معينة، فإنه من غير الواضح إذا ما كان الإثراء والممارسة يبنيان مناطق الدماغ أم يمنعانها من الانكماش فحسب. كما أنه من غير المعروف ما هي الدورة الزمنية أو الفترات الحساسة لمعظم مناطق القشرة الدماغية. ستكون هذه تحديات لعلماء نمو الأعصاب في المستقبل.

بالمختصر، يوجد عديد من أوجه التشابه وعديد من الاختلافات في الوظائف العقلية بيننا وبين الأنواع الأخرى، لأن أدمغتنا تشبه أدمغتها وفي الوقت ذاته تختلف عنها بطرائق متعددة. تبنى أدمغة جميع الفقاريات من الأنواع نفسها من الخلايا ولديها مخطط البناء ذاته، بيد أن التوسعات النسبية والتقسيمات الفرعية والانكماشات في مختلف مناطق الدماغ على مر الزمن التطوري قد أنتجت من الأنواع المميزة من أدمغة الفقاريات ما لا يقل عدداً عن أنواع الحيوانات الفقارية. سمة دماغنا الأكثر فريدة في بشريتها هي الحجم الموسع والسمك الزائد للقشرة الدماغية، التي أصبحت، على الأقل من الناحية التشريحية، البنية العصبية الرئيسية في الدماغ البشري. تتمايز بوضوح في مناطق متفردة ذات دارات وظيفية متخصصة. إنها المكان الذي تُعالج فيه المعلومات عالية المستوى.

على سبيل المثال: ترتبط اللغة، وهي الشكل المتخصص للتواصل الذي يتمتع به البشر، بالمناطق القشرية المتضخمة بشكل خاص في أدمغة الإنسان مقارنة بما يقابلها من مناطق عند أقرب أقاربنا من الرئيسات. سمة أخرى للدماغ البشري

هي التباين الملحوظ بين شخص وآخر في التخصيص القشري، وأنماط التلافيف، ومساحات المناطق، وسبك المادة الرمادية في مختلف مناطق القشرة الدماغية. بعض هذا التباين والتنوع في الدماغ، الذي يرتبط بالاختلافات في الشخصية والوظائف الإدراكية والقابلية للإصابة بمختلف العنصرات العصبية والتفصيلة، يرجع إلى الاختلافات الجينية. تشارك أيضا في تشكيل الدماغ عوامل أخرى، بما فيها الظروف في داخل الرحم، والتأثيرات العنصرية، والتربية المبكرة وتجارب الطفولة.

ختاما، بعد الطفولة، يستمر الدماغ في التغير وتحديث نفسه من خلال تعديل مشابهة العصبية. التاريخ التطوري للدماغ البشري مكتوب في الجينوم، لكن تقود كل عقل على حدى مكتوب في داراته العصبية الفريدة والدائمة التغير. يبدو أن ما يجعلنا جميعا بشرا هو أيضا ما يجعلنا جميعا مختلفين. يختلف جسم كل شخص ودماغه عن جسم ودماغ كل شخص آخر منذ لحظة الولادة، وتنمو هذه الاختلافات باتضاح التشكيل النهائي لأجسامنا وأدمغتنا خارج الرحم وإدماجه تجاربنا الفردية في العالم. بوصفنا بشرا، يمكننا ممارسة التحكم في البيئة التي توفر هذه التجربة. أقول لكم هذا كي أتمكن من ترككم مع الفكرة المرزونة وربما العريضة والتي مضاهها أن لدينا وسيلة ما لتشكيل بنية ووظيفة وصحة العضو الأكثر أهمية لهوياتنا الفردية نحن البشر.

شكر وتقدير

أنا - حقيقةً - ممتن لدعم دان سانس وتوم ربه وماتياس لاندغراف، الذين شاركوا معهم في تأليف عدة طبعات من الكتاب الدراسي تطوّر الجهاز العصبي، الذي كان بمثابة نقطة انطلاق وصولاً إلى الجهود الحالية. قدم عديد من الأصدقاء نصائح مفيدة حيال مسودات هذا الكتاب، شكراً لك ماريجولد أكلاوند، ودايفيد باينبريدج، ومايكل بايت، وجون بيكسبي، وجوفانا درينياكوفيتش فرايزر، وباتريشيا فارا، ودانيال فيلد، وفريد هاريس، وبوب غولدشتاين، وجيف هاريس، وسيمون كيرس، وكريس كينتير، وروبرت كليبكا، وجيل لوران، وجوزيف مارشال، وجوش سانس، ودون سكوت، وبول سنيدرمان، ومايكل سترايكر، وجونتر واغنر. شكراً أيضاً للمشرفين عليّ في القسم 1B في كلية كلير بجامعة كامبريدج للعام الدراسي 2020 - 2021 ولزوجتي كريستين هولت. أنا فقط من يمكن إلقاء اللوم عليه بخصوص باقي المشكلات.

مطالعات إضافية

يمكن العثور على معظم المعلومات الواردة في هذا الكتاب في المراجع الدراسية (انظر أدناه)، إذ تمت الإشارة إلى جميع النتائج العلمية تقريبًا. بسبب قيود المساحة، فلم أقدم سوى عدد قليل من المراجع، معظمها إلى الأبحاث الكلاسيكية والمراجعات حديثة العهد في ملاحظات الكتاب.

- مراجع وكتب دراسية عن نمو الدماغ
 - مراجع وكتب دراسية عن تطور الدماغ
 - مراجع وكتب دراسية عن علم الأحياء النمائي
 - مراجع وكتب دراسية عن علم الأعصاب
 - كتب مشهورة
-
- Textbooks on Brain Development
 - Textbooks on Brain Evolution
 - Textbooks on Developmental Biology
 - Textbooks on Neuroscience
 - Popular Books